UNIVERSITÉ DE PARIS
Année 1969

FACULTÉ DE PHARMACIE
Série E — n° 191

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTÉ DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE

DOCTEUR EN PHARMACIE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Pierre DUCLOS

Pharmacien
Ex-Interne des Hôpitaux de Paris
Licencié ès Sciences

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉDUCTION ALCOYLANTE DES CHALCONES

SOUTENUE LE 30 MAI 1969

JURY

MM. J. A. GAUTIER — *Président.*
R. MOREAU, M. MIOCQUE — *Examinateurs.*

PARIS
IMPRIMERIE JOUVE

1969

UNIVERSITÉ DE PARIS
Année 1969

FACULTÉ DE PHARMACIE
Série E — n° 191

THÈSE

PRÉSENTÉE A LA

FACULTÉ DE PHARMACIE DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR L'OBTENTION DU GRADE DE

DOCTEUR EN PHARMACIE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Pierre DUCLOS

Pharmacien
Ex-Interne des Hôpitaux de Paris
Licencié ès Sciences

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉDUCTION ALCOYLANTE DES CHALCONES

SOUTENUE LE 30 MAI 1969

JURY

MM. J. A. GAUTIER — *Président.*
R. MOREAU, M. MIOCQUE — *Examinateurs.*

PARIS
IMPRIMERIE JOUVE
—
1969

PERSONNEL DE LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE PARIS

ADMINISTRATION

M.	MALANGEAU P.	*Doyen*
M.	GUILLOT M., O. ✻	*Assesseur*
M.	DELAVEAU P.	*Assesseur*
M.	RODINEAU L., ✻	*Secrétaire Général*
Mme	FERRARI S.	*Attaché principal A. U.*
M.	JEANDEL L.	*Attaché A. U.*
Mme	ESPINASSE M.-L.	*Attaché A. U.*
M.	BRENN A., ✻	*Attaché I. U.*
M.	JACOB A. ✻	*Attaché A. U.*
Mme	MUR A.-M.	*Attaché A. U.*
Mlle	FRIZOL E.	*Attaché A. U.*
M.	TRICAN J.-N.	*Attaché A. U.*

DOYEN HONORAIRE

M. VALETTE Guillaume, O. ✻

PROFESSEURS HONORAIRES

M. LAUNOY L., O. ✻
M. FLEURY P., O. ✻
M. PICON M., O. ✻

PROFESSEURS

M.	JANOT M.-M., O. ✻, Membre de l'Institut	*Pharmacie Galénique* (T)
M.	VALETTE G., O. ✻	*Pharmacodynamie* (T)
M.	PARIS R., O. ✻	*Matière Médicale* (T)
M.	GUILLOT M., O. ✻	*Physique* (T)
M.	GAUTIER J.-A. O. ✻	*Chimie Organique* (T)
Mlle	LAMBIN S., ✻	*Microbiologie* (T)
M.	RAOUL Y., ✻	*Physiologie* (T)
M.	COURTOIS J., ✻	*Chimie Biologique* (T)
M.	DOMANGE L., O. ✻	*Chimie Générale et Minérale* (T)
M.	TRUHAUT R., O. ✻, Membre de l'Institut	*Toxicologie et Hygiène Industrielle* (T)
M.	MORETTE A., ✻	*Hydrologie* (T)
M.	CAVIER R., ✻	*Parasitologie* (T)
M.	QUEVAUVILLER A., ✻	*Hygiène et Education Sanitaire* (T)
M.	MOREAU R., ✻	*Pharmacie Chimique* (T)
M.	GERMAN A.	*Microbiologie* (T)
M.	PIETTE M., ✻	*Hématologie* (T)
M.	MALANGEAU P.	*Chimie Analytique* (T)
M.	GIRARD M., ✻	*Biochimie Appliquée* (T)
M.	DILLEMANN G.	*Législation, Déontologie et Histoire de la Pharmacie* (T)
M.	DEYSSON G., ✻	*Botanique* (T)
M.	FLAHAUT J.	*Minéralogie* (T)
M.	RENAULT J.	*Chimie Organique* (T)
M.	LE HIR A.	*Pharmacie Galénique* (T)

UNIV. LEIDEN BIBL.

M.	BOUDENE C.	*Toxicologie et Hygiène Industrielle* (T)
M.	LARUELLE P.	*Physique* (T)
M.	ROSSIGNOL P.	*Pharmacodynamie* (T)
M.	MANGEOT A.	*Pharmacie galénique industrielle*
M.	DELAVEAU P.	*Séméiologie et Pathologie générale* (T)
M.	COHEN Y.	*Pharmacodynamie*
M.	RENAULT H.	*Physique*
M.	BOURDON R.	*Chimie Analytique*
M.	REYNAUD P.	*Pharmacie Chimique*
M.	LE MOAN R.	*Toxicologie*
M.	POISSON J.	*Pharmacie Galénique*
M.	MICHEL R.	*Endocrinologie* (T)
M.	LECLERC M.	*Hématologie*
M.	PERCHERON F.	*Chimie biologique*
M.	SAVEL J.	*Biologie Animale*

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

M.	PAOLETTI C.	*Toxicologie*
M.	DESVIGNES A.	*Cryptogamie et Technique Bactériologique*
M.	BORY J.	*Microbiologie*
M.	MIOCQUE M.	*Chimie Organique*
M.	GUIGNARD J.-L.	*Botanique Générale*
M.	GOUNELLE J.-C.	*Physiologie*
M.	BINET P.	*Biologie Animale*
M.	COMBET FARNOUX C.	*Chimie organique*
Mme	PLAT M.	*Législation et Déontologie Pharmaceutique*
M.	DELACOUX E.	*Pharmacie chimique*
M.	DUCHON D'ENGENIERES M.	*Chimie organique*
M.	ADOLPHE C.	*Physique*
M.	GUERNET M.	*Chimie Analytique*
M.	DIDRY J.	*Mathématiques appliquées aux Sciences expérimentales*
M.	KHODADAD P.	*Chimie Minérale*
M.	PUISIEUX F.	*Pharmacie Galénique*
M.	GUERIN H. (chargé de cours)	*Matière médicale*
M.	PERLES R. (dél.)	*Chimie Biologique*
M.	YONGER J. (dél.)	*Chimie analytique*
M.	MESTRE J. (dél.)	*Botanique*
M.	RIVET J. (dél.)	*Chimie Générale et Minérale*
M.	HAZEBROUCQ G. (dél.)	*Physique*
M.	BOURRINET P. (dél.)	*Hygiène*
M.	ETIENNE J. (dél.)	*Mathématiques*
M.	SOULEAU Ch. (dél.)	*Chimie générale et minérale*
M.	HAMON M. (dél.)	*Chimie analytique*
M.	AGNERAY J. (dél.)	*Biologie*
M.	DREUX C. (dél.)	*Biochimie Appliquée*
M.	ROUSSELET F. (dél.)	*Chimie Analytique*

MAÎTRES DE CONFÉRENCES HONORAIRES

M. GESTEAU P., ❋
M. GUERIN H., ❋
Mme HARISPE M.
Mlle LONGUEVALLE S.

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

(Liste alphabétique)

M. ADAM Yves	*T. P. Pharmacie Chimique* 5e *A.*
M. AYMARD Pierre	*E. D. Physiologie*
Mlle BARNIER Suzanne (Dél.)	*Mathématiques*
Mlle BERNARD Jacqueline	*Bactériologie* 5e *A.*
M. BESANCON Pierre (Dél.)	*Mathématiques*
Mme BLANC Jeanine	*E. D. Chimie Organique* 1re *A.*
Mme BONALY Jacqueline (Dél.)	*E. D. Botanique* 1re *A.*
Mlle BOURNIQUE Claude	*T. P. Physiologie Végétale*
M. BRALET Michel (Dél.)	*E. D. Zoologie* 1re *A.*
M. CANAL Jacques (Dél.)	*Biochimie appliquée* 5e *A.*
M. CARLIER Alain	*CES Pharmacie Galénique Industrielle*
M. CARRE Daniel (Dél.)	*Mathématiques*
Mlle CARRERE Clothilde	*T. P. Microbiologie* 4e *A.*
Mme CENAC Jacqueline	*CES Parasitologie*
M. CERCEAU Henri (Dél.)	*E. D. Chimie Minérale* 1re *A.*
Mme CHARPENTIER Madeleine	*E. D. Chimie Générale et Minérale*
M. CHERON J.-Marie (Dél.)	*T. P. Chimie Biologique*
Mlle CHOIX Marguerite	*T. P. Pharmacie Galénique*
Mlle CLAIR Geneviève	*E. D. Essais Médicaments Végétaux*
M. DAGRON Christian	*E. D. Chimie Générale et Minérale*
M. DAVY Jean (Dél.)	*CES Biochimie*
Mlle DECAUDIN M.-Thérèse	*T. P. Parasitologie* 4e *A.*
M. DELATTRE Jacques (Dél.)	*Biochimie Appliquée* 5e *A.*
M. DELCOURT Alain (Dél.)	*E. D. Botanique*
M. DOUSSIN Alexandre	*T. P. Chimie Analytique* 5e *A.*
Mlle DUMANT Geneviève	*CES Contrôle médicaments (Physico-chim.)*
Mme DUPONT Charlotte	*T. P. Pharmacodynamie*
M. ETIENNE Guy	*T. P. Pharmacie Galénique*
Mme FAURE Liliane	*E. D. Chimie Organique*
Mlle FLEURY Solange	*E. D. Chimie Analytique Quantitative* 2e *A.*
Mlle FOGLIETTI Anne-Marie	*T. P. Chimie Biologique*
M. GIRARDEAU François (Dél.)	*T. P. Chimie Organique* 5e *A.*
M. GOBERT Jean (Dél.)	*T. P. Zoologie* 1re *A.*
Mlle GOURSAT Marie-José	*E. D. Botanique* 1re *A.*
M. GROSSIORD J.-Louis (Dél.)	*T. P. Physique* 1re *A.*
Mlle GUILLOUX Edith (Dél.)	*T. P. Chimie Biologique*
M. HARISPE Jean, ✻	*T. P. Chimie Organique* 2e *A.*
M. HENRY Jacques	*Essais médicaments chimiques et galéniques*
Mme HUBERT Jeanne	*CES Bactériologie, Immunologie*
Mme JULIEN Maud	*E. D. Physique* 2e *A.*
M. JULIEN René	*E. D. Chimie Générale et Minérale* 1re *A.*
Mlle JUND Yvonne	*CES Microbiologie, Bactériologie*
M. LALLEGERIE Pierre (Dél.)	*CES Biochimie*
M. LAROCHE Jacques	*Hygiène Education Sanitaire*
M. LEBŒUF Michel	*CES Pharmacotechnie Galénique*
Mme LEDUC Yvette	*Chimie Analytique Qualitative*
M. LEGENDRE Lucien (Dél.)	*T. P. Chimie Organique* 2e *A.*
Mme LEGER Nicole	*Parasitologie* 5e *A.*
M. LELUAN Georges	*Bactériologie C. E. S.*
M. LELUC Robert	*T. P. Microbiologie* 5e *A. et Biologie*
M. LEMAY René	*Législation*
M. LEMONNIER Alain	*T. P. Chimie Analytique Quantitative*
M. LEPAREUR Christian (Dél.)	*Mathématiques*

Mme LEQUANG Thuan (Dél.)	*T. P. Chimie Analytique Qualitative*
M. LEVILLAIN Pierre	*E. D. Chimie Analytique* 1re *A.*
Mme LEVY Françoise (Dél.)	*E. D. Botanique* 2e *A.*
M. LIKFORMAN Joseph	*E. D. Physique* 1re *A.*
Mlle LONGEVIALLE Monique	*E. D. Botanique* 1re *A.*
M. MACCARIO Jean (Dél.)	*Mathématiques*
M. MAHUZIER Georges	*T. P. Chimie Analytique Qualitative*
M. MANDEREAU Jean	*CES Pharmacotechnie Chimique*
M. MANET Léon	*Chimie Biologique C. E. S.*
M. MARTIN FRÈRE Henry	*T. P. Chimie Générale et Minérale* 1re *A.*
M. MAUGUEN Yves (Dél.)	*Mathématiques*
Mlle MICHELET Annick	*E. D. Chimie Générale et Minérale* 2e *A.*
Mlle MORIN Hélène	*CES Pharmacodynamie*
Mme MOURY Jacqueline (Dél.)	*T. P. Zoologie* 1re *A.*
M. N'GUYEN Phu Lich (Dél.)	*CES Toxicologie*
Mme NOTTEGHEM M. Jacqueline	*T. P. Parasitologie* 4e *A.*
Mme PANOUSE Jacqueline	*Microbiologie et Virologie C. E. S.*
Mme PAOLAGGI Françoise	*CES Electrochimie*
M. PARIS Michel	*CES Contrôle médicaments (biologie)*
M. PESTIS Jean	*T. P. Anatomie Physiologie Humaines*
Mme PIETTE Colette	*Hématologie Biologie* 5e *A.*
M. POULLAIN Pierre	*CES Hématologie*
M. POUSSET Jean-Louis	*Chimie Extractive*
M. QUENEZ Pierre	*T. P. Chimie Générale et Minérale* 1re *A.*
Mme ROBERT Monique	*CES Immunologie Microbiologie*
M. RODIER Noël (Dél.)	*E. D. Physique* 2e *A.*
Mlle ROLLEN Alice, ✵	*T. P. Botanique* 1re *A.*
Mlle ROUSSELET Renée	*Essais Médicaments Végétaux*
Mme RUDLER M. (Dél.)	*E. D. Chimie Organique*
Mme SALES Nicole	*T. P. Physiologie*
M. SCHUSTER Jean	*Toxicologie* 4e *et* 5e *A.*
Mlle SORIA Claudine	*Biochimie Appliquée* 5e *A.*
Mme SEILLER Monique	*T. P. Pharmacie Galénique Industrielle*
Mlle STRUPLER Nicole	*E. D. Chimie Générale et Minérale* 1re *A.*
M. THUONG CONG TRIEU	*T. P. Chimie Analytique Quantitative*
Mlle TROUPEL Solange (Dél.)	*T. P. Chimie Analytique Quantitative*
M. VIERFOND J.-Michel	*T. P. Chimie Organique* 5e *A. (synthèse organique)*
M. VILLERS Jacques	*T. P. Physique* 2e *A.*
Mme WELBY Josette (Dél.)	*T. P. Pharmacie Galénique*

BIBLIOTHÈQUE

Mlle RUYSSEN Y., ✵	*Conservateur en Chef*
Mme DESGRIPPES A.	*Conservateur*
Mlle BOUVRESSE A.-M.	*Bibliothécaire*
Mme COULET M.-A.	*Bibliothécaire*
Mlle LANGLOIS C.	*Bibliothécaire*

Légion d'honneur { ✵ Chevalier; O. Officier; C. Commandeur

Paris, le 15 janvier 1969.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523711_0069

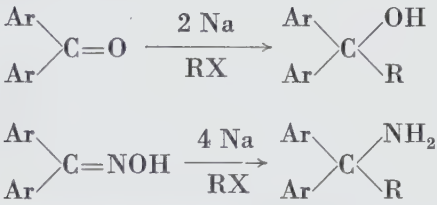
« *L'utile c'est ce qui te résiste.* »

SAINT-EXUPÉRY.

INTRODUCTION

La réduction par les métaux alcalins dissous dans l'ammoniac liquide ainsi que l'alcoylation des carbanions dans ce même solvant sont deux modalités synthétiques fréquemment utilisées.

La réduction alcoylante combine ces deux réactions en un stade opératoire unique. On peut ainsi transformer des diarylcétones en alcools tertiaires et des diarylcétoximes en amines primaires alcoylées au carbone :



Des recherches systématiques sur les réactions de ce type sont actuellement développées dans le laboratoire de Chimie Organique de la Faculté de Pharmacie de Paris, et le travail qui nous a été confié s'intègre dans cet ensemble, puisqu'il est consacré à la réduction alcoylante des chalcones, $Ar_1—CH=CH—CO—Ar_2$, et à l'étude des composés formés au cours de ce type de réaction.

Nos résultats seront exposés en trois chapitres :

CHAPITRE PREMIER : Etude de la réduction β-alcoylante des chalcones.

CHAPITRE II : Etude de la réduction α-alcoylante des chalcones.

CHAPITRE III : Action des organomagnésiens sur les produits de réduction alcoylante des chalcones.

Cet exposé sera suivi d'une conclusion destinée à faire le bilan de notre travail et des acquisitions qu'il apporte, tant sur le plan théorique que pratique.

Nous exprimons notre très vive reconnaissance à Monsieur le Professeur J.-A. GAUTIER pour la bienveillante sympathie qu'il a toujours manifestée à notre égard. Nous avons trouvé dans son laboratoire les moyens matériels et les directives qui nous ont permis de mener à bien notre travail dans un domaine qui lui est familier.

Nous adressons nos remerciements à Monsieur le Professeur R. MOREAU qui a bien voulu juger notre travail et faire partie de ce jury.

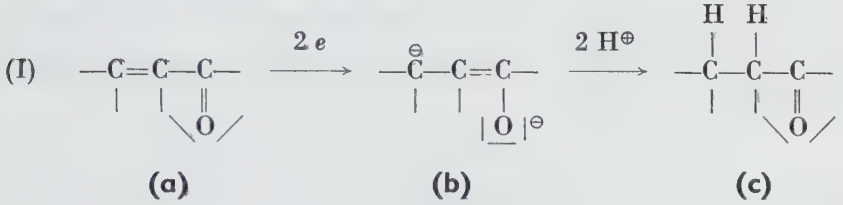
Nous remercions tout particulièrement Monsieur le Professeur M. MIOCQUE qui n'a cessé, malgré ses occupations nombreuses, de nous prodiguer avec bienveillance ses conseils et ses encouragements. Nous sommes heureux de l'assurer ici de notre profonde reconnaissance et de notre respectueux attachement.

Il nous est enfin agréable de remercier nos camarades du laboratoire. Leur amitié et leur sympathie ont contribué à aplanir les difficultés que nous avons pu rencontrer.

CHAPITRE I

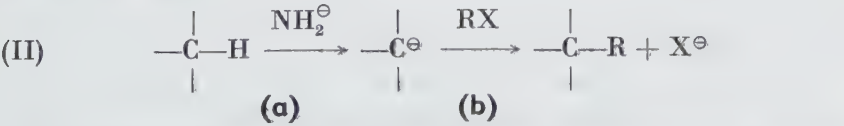
ÉTUDE DE LA RÉDUCTION β-ALCOYLANTE DES CHALCONES

Les métaux dissous dans l'ammoniac liquide constituent de puissants agents de réduction. Peu actifs vis-à-vis des fonctions éthyléniques isolées, ils attaquent facilement les carbonyles et, mieux encore, les systèmes conjugués comme les cétones éthyléniques :



Le schéma ci-dessus, admis par la plupart des auteurs (1, 2, 3), matérialise les étapes de la réaction : 2 électrons sont cédés par deux atomes de métal à une molécule de cétone **I a** avec formation d'un dianion **I b** de stabilité variable ; la protonation de **I b** peut se réaliser en partie aux dépens de l'ammoniac, mais elle nécessite souvent, pour être complète, l'intervention d'un donneur de protons, tel qu'un alcool, pour former la cétone saturée **I c.**

On connaît d'autre part les avantages de l'ammoniac liquide dans les réactions d'alcoylation : sa polarité notamment, favorise la formation des carbanions sous l'action des amidures ainsi que leur réaction avec les agents alcoylants (4).



La combinaison des réactions de réduction et d'alcoylation imaginée à l'origine par WOOSTER (5) a permis de synthétiser de nombreux dérivés dans la série des diarylméthanes substitués, grâce à la stabilité des intermédiaires anioniques formés lors de la réduction (6, 7).

L'extension des travaux du Laboratoire dans ce domaine nous a amené à développer dans la série des chalcones **III a** l'étude de la réduction alcoylante qui combine les stades réactionnels **I b** (apport d'électrons) et **II b** (alcoylation du dianion formé).

(III) $Ar_1—CH=CH—\underset{\underset{\diagdown O \diagup}{\|}}{C}—Ar_2 \xrightarrow{2\,K} Ar_1—\overset{\ominus}{C}H—CH=\underset{\underset{|\,\underline{O}\,|^{\ominus}}{|}}{C}—Ar_2$

(a) **(b)**

$$\xrightarrow{RX} Ar_1—\underset{\underset{\diagdown O \diagup}{\|}}{\overset{\overset{R}{|}}{CH}}—CH_2—C—Ar_2$$

(c)

Les observations initiales dans cette série sont dues à C. Hauser (8) qui a décrit la réduction-benzylation de la chalcone, conduisant à la triphényl-1, 3, 4 butanone-1 :

III c ; $Ar_1 = Ar_2 = —C_6H_5$; $R = —CH_2—C_6H_5$.

L'auteur décrit dans le même mémoire le composé **IV a** obtenu par fixation de deux restes benzyle en α et β du carbonyle, ainsi que le composé **IV b** qui résulte de la condensation de la benzophénone sur l'anion **III b**.

(IV) $C_6H_5—\underset{\beta}{\overset{\overset{C_6H_5}{|}}{\overset{\overset{CH_2}{|}}{CH}}}—\underset{\alpha}{\overset{\overset{C_6H_5}{|}}{\overset{\overset{CH_2}{|}}{CH}}}—CO—C_6H_5$ **(a)**

$C_6H_5—\overset{\overset{(C_6H_5)_2\ COH}{|}}{CH}—CH_2—CO—C_6H_5$ **(b)**

Nous avons, pour notre part, repris l'étude de cette réaction (schéma **III**) avec pour objectifs :

— la définition des conditions opératoires ;

— l'extension préparative en faisant varier la nature de l'agent alcoylant RX, ou en utilisant un autre type de réactif ;

— la définition des limites de la méthode en fonction des variations structurales de la cétone éthylénique ;

— la confirmation de la structure **III c** proposée par Hauser (fixation de R en β du carbonyle).

A. — Conditions opératoires

Les modalités pratiques indiquées par HAUSER ont été peu modifiées ; la chalcone étant traitée successivement par le métal alcalin puis par un agent alcoylant. Nous avons surtout étudié l'influence qu'exercent la nature et la quantité du métal sur l'évolution de la réaction.

Le sodium réagit comme le potassium selon le schéma **III** mais donne de moins bons rendements, tandis que le lithium conduit à des résultats différents qui seront étudiés au chapitre II. Nous avons donc été amené, pour les réductions β-alcoylantes, à utiliser exclusivement le potassium.

La quantité de métal nécessaire est théoriquement de deux at.-g par mole de cétone. Cependant, nous avons observé que les meilleurs rendements étaient obtenus avec un excès de métal allant de 2 à 6 at.-g par mole suivant la cétone mise en œuvre.

Nous avons enfin remarqué que la chalcone pouvait être indifféremment introduite à l'état solide ou en solution dans des quantités variables d'éther.

B. — Nature des agents alcoylants

L'étude de la réaction **III** dans le cas de la chalcone :

$$\textbf{III a ;}\ Ar_1 = Ar_2 = -C_6H_5$$

nous a permis de mettre en évidence le comportement de divers types d'agents alcoylants : les résultats groupés dans le tableau **I** montrent que les halogénures saturés, à chaîne droite **(g)** ou ramifiée **(h)**, se condensent avec des rendements comparables à celui du chlorure de benzyle **(f)**. Deux dérivés insaturés, le bromure d'allyle **(i)** et l'iodohexyne **(j)** ont été utilisés avec des résultats moins bons.

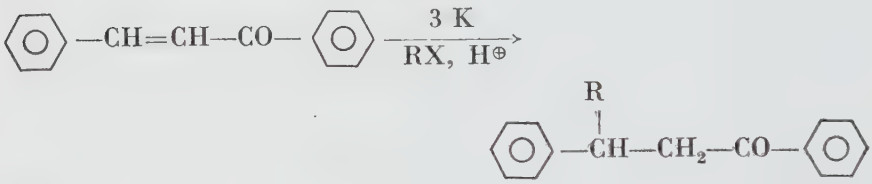
Parmi les dérivés dihalogénés, le dibromo-1,4 butane et le chloro-1 bromo-4 butane conduisent, au prix d'une double réaction, à la tétraphényl-1, 3, 8, 10 décanedione-1, 10 (Rdt : 58 %) :

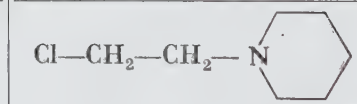
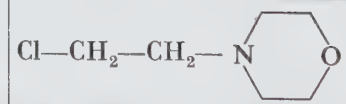
$$(V)\quad C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CO{-}C_6H_5 \xrightarrow[X{-}(CH_2)_4{-}X]{3\ K} \begin{array}{l} C_6H_5{-}CH{-}CH_2{-}CO{-}C_6H_5 \\ \quad\quad\quad\

qu'il s'agisse de dérivés de l'amino-2 chloro-1 éthane **(a, b, c, d)** ou de l'amino-3 chloro-1 propane **(e)**, la réduction alcoylante s'effectue avec des rendements convenables et les produits formés sont faciles à séparer en raison de leur polarité basique. La plupart des molécules de ce type ne peuvent être obtenues par d'autres voies, puisque les magnésiens des amines β-chlorées ne sont pas actuellement accessibles (9).

Le tableau **I** rassemble les produits préparés à partir de la chalcone par action de divers dérivés halogénés.

TABLEAU I



	RX	Rendement
a	$Cl—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$	65 %
b	$Cl—CH_2—CH_2—N(C_2H_5)_2$	59 %
c		52 %
d		51 %
e	$Cl—CH_2—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$	79 %
f	$Cl—CH_2—C_6H_5$	66 % (8)
g	$Br—CH_2—CH_2—CH_3$	63 %
h	$Br—CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$	65 %
i	$Br—CH_2—CH=CH_2$	35 %
j	$I—(CH_2)_4—C\equiv CH$	28 %

C. — Remplacement de l'agent alcoylant par d'autres réactifs

Les anions formés en cours de réduction sont, dans certaines séries, susceptibles d'attaquer d'autres réactifs que les agents alcoylants. C'est ainsi que les diarylcétoximes traitées par le sodium peuvent être alcoylées (7), transformées en amidines par le benzonitrile (10) et en amides par certains esters (11).

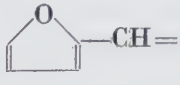
Nous avons essayé d'appliquer ces extensions à la chalcone en remplaçant les agents alcoylants RX par le benzaldéhyde, des esters, des nitriles, ou en carbonatant le mélange réactionnel après évaporation de l'ammoniac. Aucun résultat concret n'a été obtenu, nous n'avons isolé à l'issue de ces réactions que la matière première ou ses produits de réduction plus ou moins poussée.

D. — Extension de la réaction aux dérivés de la chalcone

Pour préciser la portée pratique des résultats du tableau **I**, nous avons tenté d'appliquer la réaction à des structures dérivées de la chalcone.

Nous avons d'abord essayé de remplacer l'un des noyaux benzéniques soit par un autre noyau aromatique **(VI a)**, soit par un reste aliphatique **(VI b)**, **(VI c)**, mais aucune de ces cétones éthyléniques n'a pu être alcoylée. Nous avons vérifié que l'échec, dans le cas de la cétone **VI c** n'était pas lié à la possibilité d'énolisation, en utilisant, sans plus de succès, la cétone **VI d.**

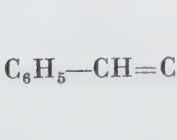
(VI)



—CH=CH—CO—C_6H_5 **(a)**

CH_3—CH=CH—CO—C_6H_5 **(b)**

C_6H_5—CH=CH—CO—CH_3 **(c)**



C_6H_5—CH=CH—CO—C(—CH_3)(—CH_3)— **(d)**

Avec la diphényl-1,3 propyn-2 one-1 **(VII a)**, la cinnamalacétophénone **(VII b)** et la dibenzalacétone **(VII c)**, les mélanges réactionnels

n'ont pas pu être purifiés, que ce soit par recristallisation ou par distillation.

(VII)

$$C_6H_5—C\equiv C—CO—C_6H_5 \quad \textbf{(a)}$$

$$C_6H_5—CH=CH—CH=CH—CO—C_6H_5 \quad \textbf{(b)}$$

$$C_6H_5—CH=CH—CO—CH=CH—C_6H_5 \quad \textbf{(c)}$$

Des chalcones portant un substituant aliphatique (—CH_3) ou aromatique (—C_6H_5) sur la fonction éthylénique ont été également essayées **(VIII a** et **VIII b)**.

(VIII)

$$C_6H_5—CH=\overset{\alpha}{C}(R)—CO—C_6H_5 \qquad C_6H_5—\overset{\beta}{C}(R)=CH—CO—C_6H_5$$

(a) **(b)**

[R = —CH_3 ou —C_6H_5]

Une seule des cétones de types **VIII** (**VIII b,** R = —C_6H_5) se prête à la réduction alcoylante, mais la purification des mélanges obtenus est délicate et n'a été menée à bien que dans un cas (alcoylation par le pipéridino-2 chloro-1 éthane).

Enfin, pour rechercher le rôle éventuel des substituants portés par les noyaux benzéniques, nous avons étudié les chalcones méthylées ou méthoxylées et constaté des différences notables suivant la nature et la position des substituants.

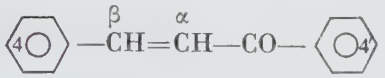
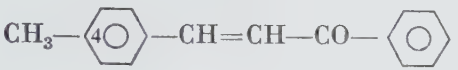
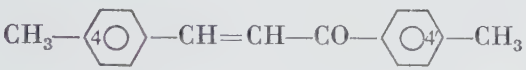
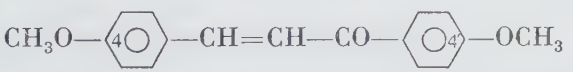
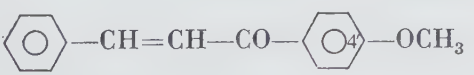
Les résultats obtenus avec le bromure de propyle sont rassemblés dans le tableau **II.**

On remarque que la substitution de Ar_1 par un groupement donneur (—CH_3 ou —OCH_3) tend à diminuer les rendements, voire à supprimer la réaction. A l'inverse, les mêmes substituants en Ar_2 tendent à augmenter les rendements. En ce qui concerne les dérivés substitués en Ar_1 et Ar_2, la compensation des effets conduit à des résultats intermédiaires. L'action défavorable exercée par les groupements donneurs en Ar_1 nous paraît attribuable à une délocalisation de la charge négative portée par le carbone β dans le dianion **III b.**

Outre le bromure de propyle, d'autres halogénures ont été opposés à ces chalcones substituées : les résultats diffèrent peu, en général, de ceux obtenus avec la chalcone elle-même. A signaler toutefois les résultats moins bons observés dans le cas du chlorure de benzyle et des dihalogénobutanes, ainsi que l'échec complet avec les halogénures insaturés.

TABLEAU II

$$Ar_1—CH=CH—CO—Ar_2 \xrightarrow[BrC_3H_7,\ H^{\oplus}]{nK} Ar_1—\underset{\displaystyle C_3H_7}{\underset{|}{CH}}—CH_2—CO—Ar_2$$

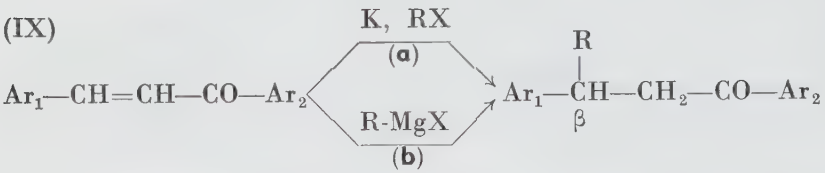
Cétone	n = Nbre d'at.-g de potassium	Rendement
	3	63 %
	4	59 %
	6	72 %
	3	77 %
	2 à 6	0 %
	6	64 %
	3	78 %

E. — Preuves de la fixation de R en β du carbonyle

Dans le cas des restes propyle et isoamyle, nous avons vérifié la fixation de la chaîne alcoylée en β du carbonyle en confrontant la technique de réduction alcoylante (voie **IX a**) avec l'addition 1-4 du magnésien correspondant (voie **IX b**). Cette dernière réaction, étudiée par KOH-

LER (12) paraît être, sauf rares exceptions (13), le mode normal d'addition. C'est d'ailleurs ce que nous avons constaté avec la chalcone et ses dérivés méthylés et méthoxylés (l'addition 1-2 qui transforme le carbonyle en fonction alcool est facile à mettre en évidence par spectrographie I. R.)

(IX)



$$Ar_1—CH=CH—CO—Ar_2 \rightarrow Ar_1—CH(R)—CH_2—CO—Ar_2$$

[R = $—CH_2—CH_2—CH_3$ ou $—CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$]

La comparaison des produits obtenus par les voies **IX a** et **IX b** a révélé une complète identité dans les exemples que nous avons étudiés. De plus, l'hypothèse de la formation de composés α-alcoylés doit être rejetée : un certain nombre de ceux-ci ont été préparés par des méthodes univoques (voir chapitre **II**) et présentent des caractéristiques bien différentes de celles des isomères β.

* * *

En résumé, la réduction alcoylante de la chalcone et de quelques-uns de ses dérivés substitués, en présence de potassium, nous a permis d'accéder avec des rendements préparatifs à un groupe de cétones substituées en β du carbonyle. La méthode est intéressante en ce qu'elle conduit notamment à des composés inaccessibles par d'autres voies : elle est susceptible de relayer la fixation 1-4 des magnésiens lorsque ces combinaisons ne peuvent être préparées comme c'est le cas pour les amines β-chlorées (9).

PARTIE EXPÉRIMENTALE

La pureté des produits obtenus a été contrôlée par chromatographie en phase gazeuse sur appareil Aérograph A-90-P (généralement sur colonne G. E. S. F. 96).

Leur identité repose sur l'étude des spectres I. R. (spectrographe Perkin-Elmer 137 Infracord), des spectres de RMN (*) (appareil Varian

(*) Nous remercions M. M. PLAT, Maître de Conférences, qui a établi nos spectres de RMN et nous a conseillé dans leur interprétation.

A 60), des analyses élémentaires [Service Central de Micro-analyse du C. N. R. S. (Directeur M. R. Lévy)], ainsi que sur la détermination des poids moléculaires par dosage de l'azote basique en solvant acétique (14) ou de l'hydrogène acétylénique par argento-acidimétrie dans la pyridine (15).

Les points de fusion ont été pris, sauf indication contraire, au bloc Maquenne.

A. — Matières premières

1. — Méthode générale de préparation des chalcones.

La plupart des cétones éthyléniques utilisées ont été préparées par des réactions de crotonisation. Devant la multiplicité des techniques rencontrées dans la bibliographie et qui utilisent divers agents de condensation (méthylate ou éthylate de sodium, soude ou acide chlorhydrique à diverses concentrations), nous avons été amené à employer une méthode unique qui nous a donné de bons rendements. Elle consiste à mélanger une mole de l'aldéhyde et une mole de la cétone dans 250 cm^3 d'éthanol à 95° et à ajouter 25 cm^3 d'une solution aqueuse de soude à 20 % en refroidissant dans la glace. Généralement, le mélange se prend rapidement en masse, et après 2 heures, on essore, lave à l'alcool dilué et recristallise dans l'éthanol à 95°. Dans le cas contraire, on acidifie, extrait au benzène puis, après dessiccation et évaporation de la solution benzénique, on distille le produit obtenu.

On obtient ainsi les résultats suivants :

$C_6H_5—CH=CH—CO—C_6H_5$
Rdt = 82 % F = 57° [(16) indique 57°]

$CH_3—C_6H_4—CH=CH—CO—C_6H_5$
Rdt = 92 % F = 97° [(17) indique 96,5°]

$CH_3—C_6H_4—CH=CH—CO—C_6H_4—CH_3$
Rdt = 83 % F = 130° [(18) indique 129°]

$C_6H_5—CH=CH—CO—C_6H_4—CH_3$
Rdt = 85 % F = 76° [(19) indique 77°] (*)

$CH_3—O—C_6H_4—CH=CH—CO—C_6H_5$
Rdt = 88 % F = 76° [(20) indique 77°]

$CH_3—O—C_6H_4—CH=CH—CO—C_6H_4—O—CH_3$
Rdt = 80 % F = 101° [(21) indique 101°]

(*) Divers auteurs ont montré que cette cétone pouvait en fait cristalliser sous plusieurs formes fondant à des températures qui varient entre 45 et 77°.

$C_6H_5—CH=CH—CO—C_6H_4—OCH_3$
Rdt = 82 % F = 107° [(22) indique 107°]

—CH=CH—CO—C_6H_5
Rdt = 88 % $Eb_{0,1}$ = 158° [(23) indique Eb_{11} = 187°]

$C_6H_5—CH=CH—CO—CH_3$
Rdt = 72 % Eb_{16} = 138-140° [(24) indique Eb_{16} = 137-142°]

$C_6H_5—CH=CH—CO—C(CH_3)_3$
Rdt = 89 % F = 42° (Thiele) [(25) indique 43°]

$C_6H_5—(CH=CH)_2—CO—C_6H_5$
Rdt = 86 % F = 101° [(26) indique 102°]

$C_6H_5—CH=CH—CO—CH=CH—C_6H_5$
Rdt = 78 % F = 110° [(27) indique 111°]

2. — Méthodes spéciales.

Dans plusieurs cas, une réaction autre que celle de crotonisation a dû être mise en œuvre :

Triphényl-1,1,3 propène-1 one-3 $[(C_6H_5)_2C=CH—CO—C_6H_5]$

après avoir essayé plusieurs procédés, nous avons retenu la méthode de Clemo, Raper et Robson (28).

Phényl-1 butène-2 one-1 $[CH_3—CH=CH—CO—C_6H_5]$

préparée par réaction de Friedel et Crafts selon Fuson, Christ et Whitman (29).

Diphényl-1,3 propyne-2 one-1 $[C_6H_5—C\equiv C—CO—C_6H_5]$

préparée par oxydation chromique (30) de l'alcool acétylénique correspondant.

B. — Modes opératoires

Méthode a) : *Réduction alcoylante dans l'ammoniac liquide.*

Dans un réacteur à quatre tubulures, muni d'un dispositif d'agitation mécanique, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant à neige carbonique, on introduit 250 cm^3 d'ammoniac liquide puis la quantité voulue de potassium. Après quelques minutes, on ajoute 0,10 mole de chalcone en solution dans l'éther anhydre ou sous forme pulvérulente. Après un temps de réaction d'une vingtaine de minutes, on ajoute l'agent alcoy-

lant dilué dans 100 cm³ d'éther anhydre (0,20 mole d'halogénure aliphatique ou 0,25 mole d'amine chlorée) et on laisse la réaction se poursuivre pendant 2 à 4 heures. La solution est alors hydrolysée par une addition lente de chlorure d'ammonium puis l'ammoniac est évaporé, et on ajoute enfin de l'éther saturé d'eau, puis de l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther et les extraits éthérés sont réunis, lavés à l'eau, séchés sur sulfate de sodium et évaporés.

Remarques : 1. — Dans le cas où l'on obtient une cétone aminée, un double traitement permet de séparer la plus grande partie des impuretés. Pour cela, après l'hydrolyse, la phase aqueuse est acidifiée, lavée à l'éther (qui élimine les produits neutres), puis alcalinisée. Une nouvelle extraction à l'éther sépare alors les produits basiques.

2. — Dans la préparation des dérivés benzylés, nous n'avons pas utilisé un excès d'halogénure pour éviter la formation du dérivé dibenzylé signalé par Hauser (8).

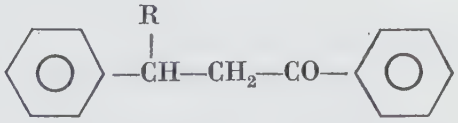
3. — Dans le cas du bromure d'allyle, les meilleurs rendements ont été obtenus en refroidissant le mélange réactionnel vers — 60°, et le sodium a donné de meilleurs résultats que le potassium.

Méthode b) : *Addition* 1-4 *des magnésiens sur les chalcones.*

A 0,30 mole d'organomagnésien préparé dans l'éther, on ajoute 0,10 mole de chalcone en solution dans le T. H. F. Le mélange est porté à reflux pendant 3 heures et hydrolysé par une solution de chlorure d'ammonium. On procède alors au traitement habituel.

C. — Description des composés préparés

Sauf indication contraire, les rendements mentionnés ont été obtenus par la méthode a).

1. — Dérivés de la chalcone : 

Diméthylamino-5 diphényl-1,3 pentanone-1 [R = $—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$]

Rdt = 65 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,2}$ = 173-175° ;
F = 54° (heptane).
P. M. : calc. 281,5 ; tr. 282,1.

Analyse $C_{19}H_{23}NO$:	calc. % :	C 81,10	H 8,24	N 4,98
	tr. :	81,04	8,46	5,00.

Diéthylamino-5 diphényl-1,3 pentanone-1

[R = —CH_2—CH_2—$N(C_2H_5)_2$]

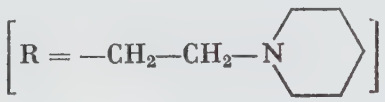
Rdt = 59 % ; huile légèrement jaune ; $Eb_{0,2}$ = 195-197° ; n_D^{19} = 1,549 4.

P. M. : calc. 309,5 ; tr. 309,9.

Analyse $C_{21}H_{27}NO$: calc. % : C 81,51 H 8,80 N 4,53

tr. : 81,65 9,09 4,63.

Pipéridino-5 diphényl-1,3 pentanone-1



Rdt = 52 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,2}$ = 205-208° ;

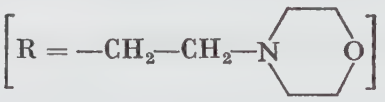
F = 57° (heptane).

P. M. : calc. 321,5 ; tr. 322,1.

Analyse $C_{22}H_{27}NO$: calc. % : C 82,20 H 8,47 N 4,35

tr. : 82,20 8,70 4,06.

Morpholino-5 diphényl-1,3 pentanone-1



Rdt = 51 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,2}$ = 210-212° ;

F = 69° (heptane).

P. M. : calc. 323,5 ; tr. 322,8.

Analyse $C_{21}H_{25}NO_2$: calc. % : C 77,98 H 7,79 N 4,34

tr. : 77,86 7,93 4,56.

Diméthylamino-6 diphényl-1,3 hexanone-1

[R = —CH_2—CH_2—CH_2—$N(CH_3)_2$]

Rdt = 79 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 172-173° ;

F = 59° (heptane).

P. M. : calc. : 295,5 ; tr. 296,2.

Analyse $C_{20}H_{25}NO$: calc. % : C 81,31 H 8,53 N 4,74

tr. : 81,17 8,69 4,91.

Diphényl-1,3 hexanone-1 [R = —CH_2—CH_2—CH_3]

Rdt = 63 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,2}$ = 155° ;

F = 64° (éthanol à 95°).

Rdt = 72 % (méthode b) ; mêmes caractéristiques.

[(31) indique F = 64°].

Méthyl-6 diphényl-1,3 heptanone-1 [R = —CH_2—CH_2—$CH(CH_3)_2$]

Rdt = 65 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,2}$ = 148-152° ;
F = 42° (Thiele ; éthanol à 95°).
Analyse $C_{20}H_{24}O$: calc. % : C 85,67 H 8,63
tr. : 85,85 8,55
Rdt = 76 % (méthode b) ; mêmes caractéristiques.

Triphényl-1,3,4 butanone-1 [R = —CH_2—C_6H_5]

Rdt = 66 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,2}$ = 205-210° ;
F = 112° (éthanol à 95°). [(8) indique 112-113°].

Tétraphényl-1,3,8,10 décanedione-1,10 $\left[\begin{array}{l}\text{—}CH_2\text{—}CH_2 \\ \qquad\quad | \\ C_6H_5\text{—}CH\text{—}CH_2\text{—}CO\text{—}C_6H_5\end{array}\right]_2$

Rdt = 58 % ; cristaux blancs ; F = 139° (acétate d'amyle).
Analyse $C_{34}H_{34}O_2$: calc. % : C 86,04 H 7,22
tr. : 85,96 7,19.

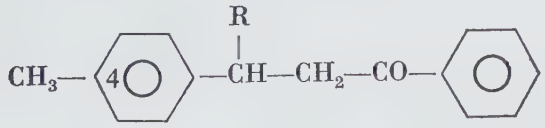
Diphényl-1,3 hexène-5 one-1 [R = —CH_2—CH=CH_2]

Rdt = 35 % ; huile légèrement jaune ; $Eb_{0,2}$ = 135-138° ;
n_D^{22} = 1,566 2.
Analyse $C_{18}H_{18}O$: calc. % : C 86,36 H 7,25
tr. : 86,18 7,04.

Diphényl-1,3 nonyne-8 one-1 [R = —$(CH_2)_4$—C≡CH]

Rdt = 28 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,2}$ = 170-172° ;
F = 84° (éthanol à 95°).
P. M. : calc. 290,5 ; tr. 294.
Analyse $C_{21}H_{22}O$: calc. % : C 86,85 H 7,64
tr. : 86,72 7,60.

2. — Dérivés de la méthyl-4 chalcone :



Diméthylamino-5 phényl-1 p-tolyl-3 pentanone-1

[R = —CH_2—CH_2—$N(CH_3)_2$]

Rdt = 52 % ; huile légèrement jaune ; $Eb_{0,1}$ = 170-174° ;
n_D^{21} = 1,551 5.
P. M. : calc. 295,5 ; tr. 296,1.

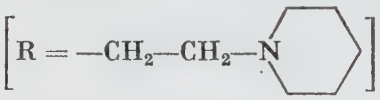
Analyse $C_{20}H_{25}NO$: calc. % : C 81,31 H 8,53 N 4,74
tr. : 80,97 8,82 4,87.

Diéthylamino-5 phényl-1 p-tolyl-3 pentanone-1

[R = $—CH_2—CH_2—N(C_2H_5)_2$]

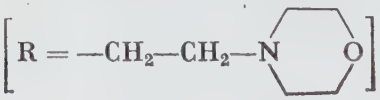
Rdt = 57 % ; huile légèrement jaune ; $Eb_{0,1}$ = 163-167° ;
n_D^{18} = 1,545 9.
P. M. : calc. 323,5 ; tr. 324,1.
Analyse $C_{22}H_{29}NO$: calc. % : C 81,69 H 9,04 N 4,33
tr. : 81,44 9,25 4,53.

Pipéridino-5 phényl-1 p-tolyl-3 pentanone-1



Rdt = 65 % ; huile visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 192-195° ; n_D^{21} = 1,558 4.
P. M. : calc. 335,5 ; tr. 334,2.
Analyse $C_{23}H_{29}NO$: calc. % : C 82,34 H 8,71 N 4,18
tr. : 82,21 8,56 4,24.

Morpholino-5 phényl-1 p-tolyl-3 pentanone-1



Rdt = 42 % ; huile très visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 195-198° ; n_D^{22} = 1,560 6.
P. M. : calc. 337,5 ; tr. 336,9.
Analyse $C_{22}H_{27}NO_2$: calc. % : C 78,30 H 8,07 N 4,15
tr. : 78,25 8,05 4,42.

Diméthylamino-6 phényl-1 p-tolyl-3 hexanone-1

[R = $—CH_2—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$]

Rdt = 58 % ; huile légèrement jaune ; $Eb_{0,1}$ = 165-168° ;
n_D^{22} = 1,549 2.
P. M. : calc. 309,5 ; tr. 309,5.
Analyse $C_{21}H_{27}NO$: calc. % : C 81,51 H 8,80 N 4,52
tr. : 81,66 8,86 4,66.

Phényl-1 p-tolyl-3 hexanone-1 [R = $—CH_2—CH_2—CH_3$]

Rdt = 59 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 148-150° ;
F = 62° (éthanol à 95°).
Analyse $C_{19}H_{22}O$: calc. % : C 85,67 H 8,33
tr. : 85,97 8,47
Rdt = 65 % (méthode b) ; mêmes caractéristiques.

Méthyl-6 phényl-1 p-tolyl-3 heptanone-1

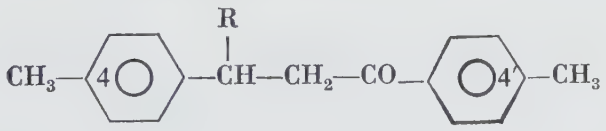
[R = $—CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$]

Rdt = 57 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 155-156° ;
F = 51° (éthanol à 95°).
Analyse $C_{21}H_{26}O$: calc. % : C 85,66 H 8,90
tr. : 85,79 8,94
Rdt = 81 % (méthode b) ; mêmes caractéristiques.

Diphényl-1,4 p-tolyl-3 butanone-1 [R = $—CH_2—C_6H_5$]

Rdt = 82 % (méthode b) ; cristaux blancs ; $Eb_{0,05}$ = 208-210° ;
F = 94° (éthanol à 95°).
Analyse $C_{23}H_{22}O$: calc. % : C 87,86 H 7,05
tr. : 87,81 7,35.

3. — Dérivés de la diméthyl-4,4' chalcone :



Diméthylamino-5 bis(p-tolyl)-1,3 pentanone-1

[R = $—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$]

Rdt = 64 % ; huile visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 170-174° ; n_D^{22} = 1,553 8.
P. M. : calc. 309,5 ; tr. 308,8.
Analyse $C_{21}H_{27}NO$: calc. % : C 81,51 H 8,80 N 4,52
tr. : 81,54 9,03 4,62.

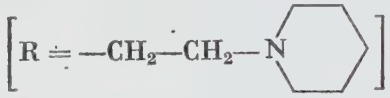
Diéthylamino-5 bis(p-tolyl)-1,3 pentanone-1

[R = $—CH_2—CH_2—N(C_2H_5)_2$]

Rdt = 62 % ; huile visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 175-178° ; n_D^{19} = 1,547 1.
P. M. : calc. 337,5 ; tr. 336,6.

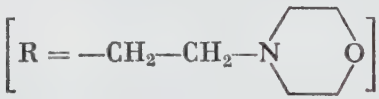
Analyse $C_{23}H_{31}NO$: calc. % : C 81,85 H 9,26 N 4,15
tr. : 81,39 9,07 4,40.

Pipéridino-5 bis(p-tolyl)-1,3 pentanone-1



Rdt = 61 % ; huile visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 187-192° ; n_D^{22} = 1,558 3.
P. M. : calc. 349,6 ; tr. 347,9.
Analyse $C_{24}H_{31}NO$: calc. % : C 82,47 H 8,94 N 4,01
tr. : 82,84 9,18 4,28.

Morpholino-5 bis(p-tolyl)-1,3 pentanone-1



Rdt = 48 % ; huile très visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 212-216° ; n_D^{22} = 1,561 0.
P. M. : calc. 351,5 ; tr. 349,4.
Analyse $C_{23}H_{29}NO_2$: calc. % : C 78,59 H 8,32 N 3,99
tr. : 78,80 8,35 4,09.

Diméthylamino-6 bis(p-tolyl)-1,3 hexanone-1
[R = —CH_2—CH_2—CH_2—$N(CH_3)_2$]
Rdt = 66 % ; huile visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 178-182° ; n_D^{22} = 1,549 4.
P. M. : calc. 323,5 ; tr. 321,4.
Analyse $C_{22}H_{29}NO$: calc. % : C 81,69 H 9,04 N 4,32
tr. : 81,26 8,85 4,46.

Bis(p-tolyl)-1,3 hexanone-1 [R = —CH_2—CH_2—CH_3]
Rdt = 72 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 160-162° ;
F = 64° (éthanol à 95°).
Analyse $C_{20}H_{24}O$: calc. % ; C 85,67 H 8,63
tr. : 85,80 8,60
Rdt = 69 % (méthode b) ; mêmes caractéristiques.

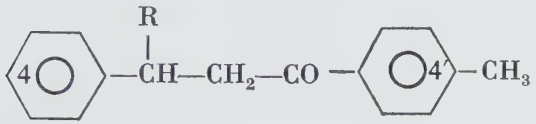
Méthyl-6 bis(p-tolyl)-1,3 heptanone-1 [R = —CH_2—CH_2—$CH(CH_3)_2$]
Rdt = 68 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 168-172° ;
F = 62° (éthanol à 95°).

Analyse $C_{22}H_{28}O$: calc. % : C 85,66 H 9,15
tr. : 85,95 9,11
Rdt = 87 % (méthode b) ; mêmes caractéristiques.

Phényl-4 bis(p-tolyl)-1,3 butanone-1 [R = —CH_2—C_6H_5]

Rdt = 84 % (méthode b) ; cristaux blancs ; $Eb_{0,2}$ = 218-220° ;
F = 88° (éthanol à 95°).
Analyse $C_{24}H_{24}O$: calc. % : C 87,76 H 7,36
tr. : 87,69 7,21.

4. — Dérivés de la méthyl-4' chalcone :



Diméthylamino-5 phényl-3 p-tolyl-1 pentanone-1

[R = —CH_2—CH_2—$N(CH_3)_2$]

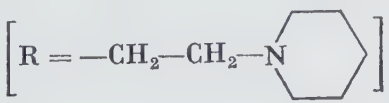
Rdt = 74 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 162-165° ;
F = 46° (Thiele ; heptane).
P. M. : calc. 295,5 ; tr. 295,6.
Analyse $C_{20}H_{25}NO$: calc. % : C 81,31 H 8,53 N 4,74
tr. : 81,44 8,61 4,86.

Diéthylamino-5 phényl-3 p-tolyl-1 pentanone-1

[R = —CH_2—CH_2—$N(C_2H_5)_2$]

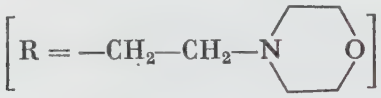
Rdt = 78 % ; huile légèrement jaune ; $Eb_{0,1}$ = 164° ;
n_D^{19} = 1,548 6.
P. M. : calc. : 323,5 ; tr. 323,9.
Analyse $C_{22}H_{29}NO$: calc. % : C 81,69 H 9,04 N 4,33
tr. : 81,95 8,95 4,52.

Pipéridino-5 phényl-3 p-tolyl-1 pentanone-1



Rdt = 65 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 192-196° ;
F = 72° (heptane).
P. M. : calc. : 335,5 ; tr. 335,9.
Analyse $C_{23}H_{29}NO$: calc. % : C 82,34 H 8,71 N 4,18
tr. : 82,53 8,70 4,21.

Morpholino-5 phényl-3 p-tolyl-1 pentanone-1



Rdt = 56 % ; huile très visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 188-192° ; n_D^{22} = 1,564 4.
P. M. : calc. 337,5 ; tr. 336,3.
Analyse $C_{22}H_{27}NO_2$: calc. % : C 78,30 H 8,07 N 4,15
tr. : 77,98 8,13 4,30.

Diméthylamino-6 phényl-3 p-tolyl-1 hexanone-1

[R = $—CH_2—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$]

Rdt = 76 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 162-165° ;
F = 57° (heptane).
P. M. : calc. 309,5 ; tr. 308,6.
Analyse $C_{21}H_{27}NO$: calc. % : C 81,51 H 8,80 N 4,52
tr. : 81,66 8,89 4,55.

Phényl-3 p-tolyl-1 hexanone-1 [R = $—CH_2—CH_2—CH_3$]

Rdt = 77 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,3}$ = 161-162° ;
F = 62° (éthanol à 95°).
Analyse $C_{19}H_{22}O$: calc. % : C 85,67 H 8,33
tr. : 85,68 8,17.
Rdt = 65 % (méthode b) ; mêmes caractéristiques.

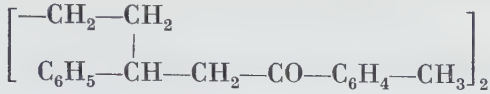
Méthyl-6 phényl-3 p-tolyl-1 heptanone-1 [R = $—CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$]

Rdt = 83 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 160-164° ;
F = 69° (éthanol à 95°).
Analyse $C_{21}H_{26}O$: calc. % : C 85,66 H 8,90
tr. : 85,95 9,00.
Rdt = 82 % (méthode b) ; mêmes caractéristiques.

Diphényl-3,4 p-tolyl-1 butanone-1 [R = $—CH_2—C_6H_5$]

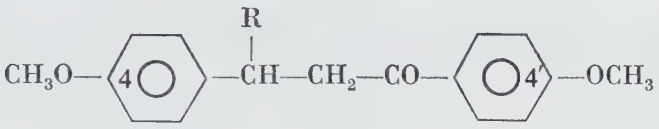
Rdt = 58 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 210-214° ;
F = 116° (éthanol à 95°).
Analyse $C_{23}H_{22}O$: calc. % : C 87,86 H 7,05.
tr. : 87,58 7,22.

Diphényl-3,8 bis(p-tolyl)-1,10 décanedione-1,10



Rdt = 22 % ; cristaux blancs ; F = 145° (acétate d'amyle).
Analyse $C_{36}H_{38}O_2$: calc. % : C 86,02 H 7,62
tr. : 85,97 7,69.

5. — Dérivés de la diméthoxy-4,4' chalcone :



Diméthylamino-5 bis(p-méthoxyphényl)-1,3 pentanone-1

[R = $—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$]

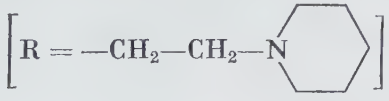
Rdt = 49 % ; huile visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 194-196° ; n_D^{20} = 1,566 9.
P. M. : calc. 341,5 ; tr. 342,9.
Analyse $C_{21}H_{27}NO_3$: calc. % : C 73,87 H 7,97 N 4,10
tr. : 73,89 7,64 4,27.

Diéthylamino-5 bis(p-méthoxyphényl)-1,3 pentanone-1

[R = $—CH_2—CH_2—N(C_2H_5)_2$]

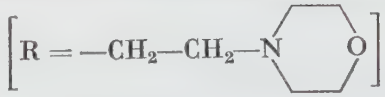
Rdt = 48 % ; huile visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 215-218° ; n_D^{21} = 1,557 9.
P. M. : calc. 369,5 ; tr. 368,7.
Analyse $C_{23}H_{31}NO_3$: calc. % : C 74,76 H 8,46 N 3,79
tr. : 74,95 8,41 3,78.

Pipéridino-5 bis(p-méthoxyphényl)-1,3 pentanone-1



Rdt = 42 % ; huile très visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 238-240° ; n_D^{20} = 1,570 1.
P. M. : calc. 381,5 ; tr. 381,7.
Analyse $C_{24}H_{31}NO_3$: calc. % : C 75,56 H 8,19 N 3,67
tr. : 75,48 8,12 3,64.

Morpholino-5 bis(p-méthoxyphényl)-1,3 pentanone-1



Rdt = 28 % ; huile très visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 225-230° ; n_D^{20} = 1,572 0.
P. M. : calc. 383,5 ; tr. 384,1.
Analyse $C_{23}H_{29}NO_4$: calc. % : C 72,04 H 7,62 N 3,65
tr. : 72,08 7,37 3,51.

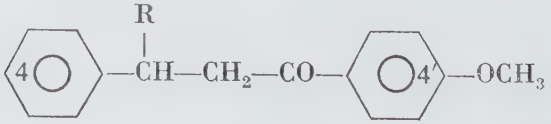
Diméthylamino-6 bis(p-méthoxyphényl)-1,3 hexanone-1
[R = $—CH_2—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$]
Rdt = 63 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 214° ;
F = 51° (heptane).
P. M. : calc. 355,5 ; tr. 354,6.
Analyse $C_{22}H_{29}NO_3$: calc. % : C 74,33 H 8,22 N 3,94
tr. : 74,34 8,09 4,02.

Bis(p-méthoxyphényl)-1,3 hexanone-1 [R = $—CH_2—CH_2—CH_3$]
Rdt = 64 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 205-208° ;
F = 79° (méthanol).
Rdt = 72 % (méthode b) ; mêmes caractéristiques.
[(32) indique F = 78°].

Bis(p-méthoxyphényl)-1,3 méthyl-6 heptanone-1
[R = $—CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$]
Rdt = 69 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 212-214° ;
F = 51° (méthanol).
Analyse $C_{22}H_{28}O_3$: calc. % : C 77,61 H 8,29
tr. : 77,60 8,27
Rdt = 82 % (méthode b) ; mêmes caractéristiques.

Phényl-4 bis(p-méthoxyphényl)-1,3 butanone-1 [R = $—CH_2—C_6H_5$]
Rdt = 76 % (méthode b) ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 238-242° ;
F = 102° (alcool-éther). [(32) indique F = 102°].

6. — Dérivés de la méthoxy-4' chalcone :



Diméthylamino-5 p-méthoxyphényl-1 phényl-3 pentanone-1

[R = $—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$]

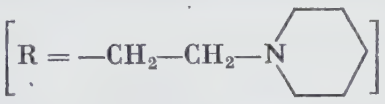
Rdt = 80 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 185-188° ;
F = 55° (heptane).
P. M. : calc. 311,5 ; tr. 312,9.
Analyse $C_{20}H_{25}NO_2$: calc. % : C 77,13 H 8,09 N 4,50
tr. : 76,83 8,01 4,57.

Diéthylamino-5 p-méthoxyphényl-1 phényl-3 pentanone-1

[R = $—CH_2—CH_2—N(C_2H_5)_2$]

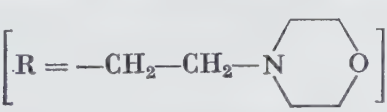
Rdt = 76 % ; huile légèrement jaune ; $Eb_{0,1}$ = 194-197° ;
n_D^{21} = 1,557 2.
P. M. : calc. 339,5 ; tr. 340,8.
Analyse $C_{22}H_{29}NO_2$: calc. % : C 77,84 H 8,61 N 4,13
tr. : 77,82 8,63 4,11.

Pipéridino-5 p-méthoxyphényl-1 phényl-3 pentanone-1



Rdt = 74 % ; huile très visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 215-218° ; n_D^{21} = 1,558 9.
P. M. : calc. 351,5 ; tr. 351,2.
Analyse $C_{23}H_{29}NO_2$: calc. % : C 78,59 H 8,32 N 3,99
tr. : 78,22 8,53 4,00.

Morpholino-5 p-méthoxyphényl-1 phényl-3 pentanone-1



Rdt = 72 % ; huile très visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 210-214° ; n_D^{19} = 1,574 1.
P. M. : calc. 353,5 ; tr. 353,7.
Analyse $C_{22}H_{27}NO_3$: calc. % : C 74,76 H 7,70 N 3,96
tr. : 74,51 7,76 4,11.

Diméthylamino-6 p-méthoxyphényl-1 phényl-3 hexanone-1

[R = $—CH_2—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$]

Rdt = 81 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 192° ; F = 55° (heptane).
P. M. : calc. 325,5 ; tr. 326,2.

Analyse $C_{21}H_{27}NO_2$: calc. % : C 77,50 H 8,36 N 4,30
tr. : 77,04 8,47 4,36.

p-Méthoxyphényl-1 phényl-3 hexanone-1 [R = —CH_2—CH_2—CH_3]

Rdt = 78 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 194-195° ;
F = 99° (éthanol à 95°).
Analyse $C_{19}H_{22}O_2$: calc. % : C 80,81 H 7,85
tr. : 80,76 8,13
Rdt = 84 % (méthode b) ; mêmes caractéristiques.

p-Méthoxyphényl-1 méthyl-6 phényl-3 heptanone-1

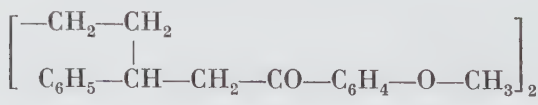
[R = —CH_2—CH_2—$CH(CH_3)_2$]

Rdt = 73 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 192-194° ;
F = 63° (éthanol à 95°).
Analyse $C_{21}H_{26}O_2$: calc. % : C 81,25 H 8,44
tr. : 81,07 8,46
Rdt = 74 % (méthode b) ; mêmes caractéristiques.

p-Méthoxyphényl-1 diphényl-3,4 butanone-1 [R = —CH_2—C_6H_5]

Rdt = 69 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 220-222° ;
F = 111° (méthanol).
Analyse $C_{23}H_{22}O_2$: calc. % : C 83,60 H 6,71
tr. : 83,73 6,66.

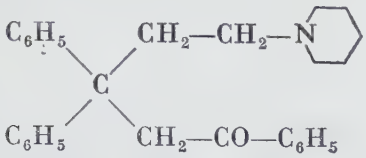
Bis(p-méthoxyphényl)-1,10 diphényl-3,8 décanedione-1,10



Rdt = 38 % ; cristaux blancs ; F = 152-156° (acétate d'amyle).
(la fusion peu nette de ce dérivé provient sans doute de ce qu'il contient un mélange des deux racémiques possibles).
Analyse $C_{36}H_{38}O_4$: calc. % : C 80,87 H 7,16
tr. : 80,94 6,92.

7. — Dérivé de la β-phényl chalcone :

Pipéridino-5 triphényl-1,3,3 pentanone-1



Rdt = 30 % ; cristaux blancs ; F = 116° (heptane).
P. M. : calc. 397,5 ; tr. 395,8.

Analyse $C_{28}H_{31}NO$	: calc. % :	C	84,59	H 7,86	N 3,52
	tr. :		84,54	7,91	3,31.

CHAPITRE II

ÉTUDE DE LA RÉDUCTION α-ALCOYLANTE DES CHALCONES

La réduction alcoylante en présence de potassium pouvant, comme nous venons de le voir, constituer une voie d'accès commode à un groupe de benzylacétophénones β-substituées **I a**, nous avons étudié dans un second temps la préparation des benzylacétophénones **I b** substituées en α du carbonyle.

(I) $Ar_1—\underset{\beta}{\overset{\overset{R}{|}}{CH}}—CH_2—CO—Ar_2$ **(a)**

$Ar_1—CH_2—\underset{\alpha}{\overset{\overset{R}{|}}{CH}}—CO—Ar_2$ **(b)**

Cette étude était motivée par deux raisons principales. En premier lieu, il s'agissait de confirmer la fixation du reste alcoylé en β du carbonyle lors de la réduction alcoylante des chalcones en présence de potassium dans l'ammoniac liquide : il était souhaitable, dans ce but, de disposer des dérivés α-substitués **I b**.

De plus, il était intéressant de confronter les données bibliographiques et expérimentales concernant la réduction alcoylante des cétones éthyléniques. En effet, à côté de la réduction β-alcoylante de la benzalacétophénone, initialement décrite par HAUSER (8) et dont nous avons étendu le domaine d'application, on rencontre dans la bibliographie quelques publications consacrées à la réduction de cétones éthyléniques conjuguées, accompagnée d'alcoylation en α du carbonyle (33, 34, 35). Ces travaux, dus notamment à STORK (33), paraissent en contradiction avec les résultats d'HAUSER ; toutefois, les deux groupes de recherches présentent en dépit de leurs aboutissements voisins des différences importantes :

— les réductions avec β-alcoylation ont été appliquées aux chalcones, réduites par le potassium dissous dans l'ammoniac liquide et traitées ensuite par des agents alcoylants de types divers (chlorure de benzyle, halogénures aliphatiques, amines chlorées) :

$$\text{(II)}\quad Ar_1—CH=CH—CO—Ar_2 \xrightarrow[RX]{n\,K} Ar_1—\underset{\displaystyle R}{\underset{|}{CH}}—CH_2—CO—Ar_2$$

(a) **(b)**

— les réductions avec α-alcoylation ont porté sur des cétones éthyléniques non aromatiques ; le métal utilisé est le lithium et l'agent alcoylant est, le plus souvent, l'iodure de méthyle (ou parfois l'iodure de butyle) :

$$\text{(III)}\quad R_1—CH=CH—CO—R_2 \xrightarrow[I\,CH_3]{2\,Li} R_1—CH_2—\underset{\alpha}{\underset{|}{\overset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{CH}}}}—CO—R_2$$

(a) **(b)**

Nous nous sommes proposé de comparer l'application de ces deux modalités au groupe des chalcones dans l'intention, d'une part, d'obtenir les dérivés α-substitués **I b** des benzylacétophénones et, d'autre part, d'essayer de relier par une explication convenable deux séries d'études apparemment peu concordantes. Pour cela, nous avons tout d'abord recherché une méthode permettant de préparer les cétones α-alcoylées **I b** de façon univoque ; puis nous avons essayé la réduction α-alcoylante directe de la chalcone et de ses dérivés paraméthylés en présence de lithium ou en présence de potassium et d'un donneur de protons.

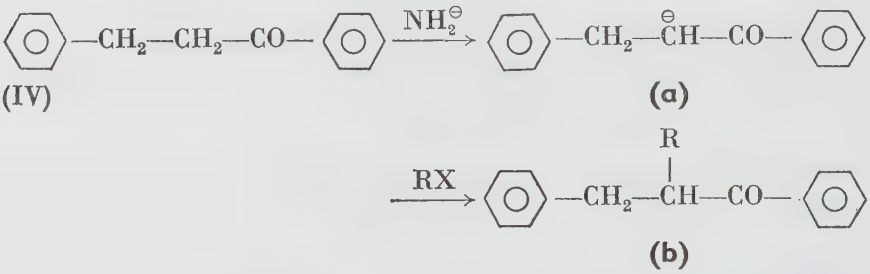
I. — RECHERCHE D'UNE SYNTHÈSE UNIVOQUE DES BENZYLACÉTOPHÉNONES α-ALCOYLÉES

A. — Alcoylation directe de la benzylacétophénone.

Nous nous sommes adressé dans ce but à un procédé classique, l'alcoylation des cétones saturées portant un ou plusieurs hydrogènes en α du carbonyle. Adaptant une technique décrite dans Organic Syntheses (36),

nous avons métallé la benzylacétophénone par de l'amidure de sodium formé dans l'ammoniac liquide et fait agir ensuite, dans ce même solvant, l'halogénure RX selon le schéma de principe :

$[RX = Br—C_3H_7, Br—CH_2—C_6H_5$ ou $Cl—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2]$



(IV) (a) (b)

Devant les mauvais rendements obtenus, nous avons réalisé le deuxième stade (action de RX) en remplaçant l'ammoniac par du toluène et en opérant à la température d'ébullition de ce solvant.

Les résultats, tant du point de vue du rendement que de la pureté des produits isolés, varient avec l'halogénure mis en œuvre. A côté du dérivé α-alcoylé **(IV b)** attendu, l'analyse des distillats par C. P. V. a mis en évidence :

— la cétone de départ n'ayant pas réagi ;
— l'isomère β-alcoylé du produit attendu ;
— des dérivés résultant probablement de plurisubstitutions puisqu'ils sont plus abondants lorsqu'on utilise un excès d'agent alcoylant.

a) Alcoylation par $Br—C_3H_7$: Le produit obtenu avec un rendement de 50 % renferme, à côté de la cétone α-alcoylée :

(IV b ; $R = —C_3H_7$**),**

les impuretés citées plus haut (20 % du produit isolé). La distillation ne permet pas d'améliorer la pureté.

b) Alcoylation par $Cl—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$: La distillation livre avec un rendement de 10 % une huile qui renferme pour seule impureté l'isomère β-alcoylé (15 % environ). En effet, la matière première est facile à éliminer par deux extractions à pH successivement acide et alcalin et les réactions de plurialcoylation paraissent inexistantes, en raison sans doute de la faible réactivité de l'amine chlorée.

c) Alcoylation par $Br—CH_2—C_6H_5$: La cétone α-alcoylée (**IV b** ; R = $—CH_2—C_6H_5$) est obtenue à l'état cristallisé avec un rendement de 65 %. La matière première et les dérivés plurialcoylés présentent avec le produit monoalcoylé des différences de point d'ébullition suffisantes pour une bonne purification par distillation. Quant au dérivé β, il ne se forme qu'en faible quantité et s'élimine aisément par simple recristallisation.

L'étude de cette alcoylation directe de la benzylacétophénone impose donc deux constatations :

— Elle met en évidence, à côté de l'alcoylation en α du carbonyle, tenue pour classique, une alcoylation en β qui doit être rapportée, dans ce cas particulier, à la mobilité des hydrogènes benzyliques.

— Elle n'a d'intérêt préparatif que dans le cas où le bromure de benzyle est l'agent alcoylant.

B. — Voie d'accès indirecte aux benzylacétophénones α-alcoylées.

Devant les limitations de la méthode précédente, nous avons mis en œuvre pour préparer certains termes **I b**, une voie d'accès indirecte qui s'est révélée plus fructueuse. Elle consiste à préparer les cétones **V b** qui, après métallation dans l'ammoniac liquide par un amidure alcalin, sont opposées au bromure de benzyle ou à son dérivé paraméthylé au reflux du toluène pour conduire aux cétones **V c** avec de bons rendements

$$\text{(V)}\quad \underset{\textbf{(a)}}{\overset{\overset{R}{|}}{CH_2}—MgX} + N\equiv C—Ar_2 \xrightarrow[(H^{\oplus})]{H_2O} \underset{\textbf{(b)}}{\overset{\overset{R}{|}}{CH_2}—CO—Ar_2}$$

$$\xrightarrow[Ar_1—CH_2Br]{NaNH_2} Ar_1—CH_2—\overset{\overset{R}{|}}{CH}—CO—Ar_2$$

(c)

L'expérience a été faite avec :

Ar_1 ou Ar_2 = phényle ou *p*-tolyle,
R = méthyle, propyle, isoamyle ou diméthylaminoéthyle.
(Pour R = benzyle, on est ramené au cas envisagé au schéma **IV** et décrit plus haut.)

La réaction **V** peut être considérée comme univoque en ce qui concerne la formation de la cétone **V b** et même sa benzylation en **V c.** En effet la CPV ne montre pas de substitution β ; quant à la matière première et aux produits de plurisubstitution, ils sont aisément séparés par distillation, du fait de leurs différences de point d'ébullition.

Ce procédé constitue, à coup sûr, le mode d'obtention le plus fructueux des cétones **V c.** Nous avons constaté que ces composés étaient nettement différents de ceux obtenus par réduction alcoylante des chalcones en présence de potassium. Pour cette technique, décrite au chapitre I, on peut donc exclure à coup sûr la possibilité d'alcoylation en α. De plus, nous avons été en mesure d'étudier avec des références valables les produits obtenus dans les réactions qui vont être décrites plus bas.

II. — ESSAIS DE RÉDUCTION α-ALCOYLANTE DES CHALCONES

Notre expérimentation dans ce domaine comprend deux séries d'expériences :

A) Dans un premier temps, nous avons essayé d'appliquer aux chalcones une technique de réduction alcoylante calquée sur celle décrite au chapitre précédent, mais utilisant le lithium et non plus le potassium.

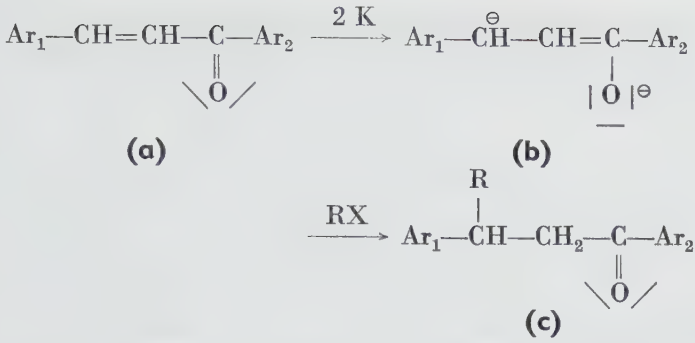
B) Nous avons ensuite cherché à préciser le mécanisme de l'alcoylation α par des expériences permettant d'individualiser les divers stades de la réaction.

A. — Réduction alcoylante des chalcones en présence de lithium.

Le protocole décrit au chapitre I a été repris, en remplaçant le potassium par du lithium, et des différences marquées ont été observées tant en ce qui concerne le déroulement de la réaction que ses résultats.

Lorsqu'on ajoute une chalcone à une solution bleu foncé de potassium dans l'ammoniac liquide, le milieu conserve sa teinte initiale. Celle-ci est stable plusieurs heures même si on a introduit dans le milieu de grandes quantités de solvant organique (éther ou toluène) pour dissoudre la cétone. Cette coloration est imputable au dianion **VI b ;** en effet, l'addition à ce stade d'un agent alcoylant engendre, comme nous l'avons vu, un dérivé β-alcoylé **VI c**

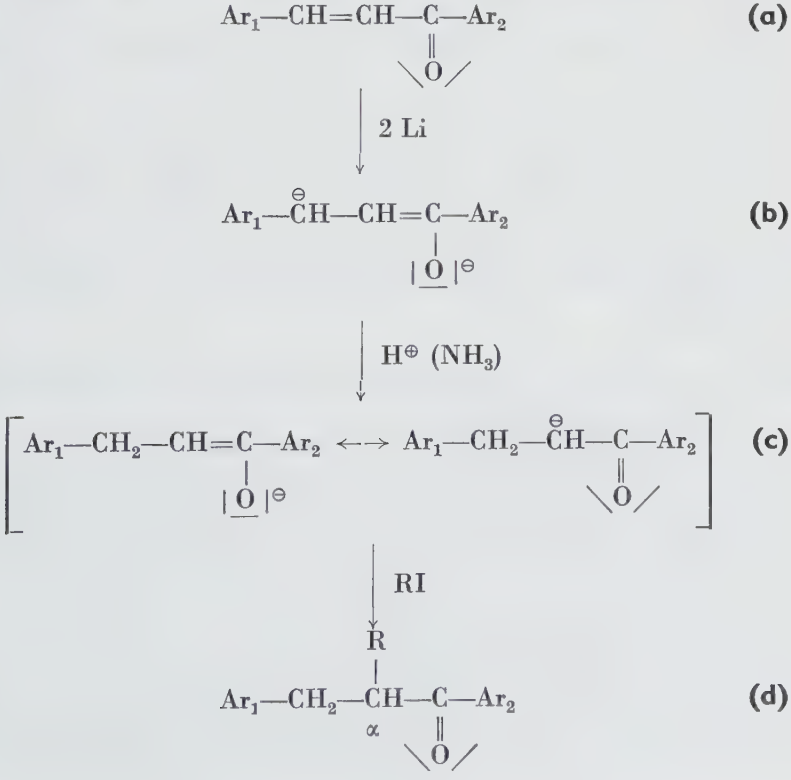
(VI)



(a) (b) (c)

En opérant de même avec le lithium, on observe d'abord la même coloration bleue (dianion **VII b**) mais celle-ci s'atténue bientôt, surtout si le milieu renferme de grandes quantités de solvant organique, pour virer au gris pâle. Cette coloration nous paraît due à une transformation du dianion **VII b** en l'énolate **VII c** par fixation d'un proton emprunté à l'ammoniac, ou au complexe lithium-ammoniac plus acide (37,38). Le schéma **VII** résume cette interprétation : les intermédiaires y sont figurés à l'état totalement ionisé pour la commodité de l'écriture et sans préjuger du caractère réel des liaisons C—Li et O—Li.

(VII)



(a) (b) (c) (d)

Les faits suivants viennent à l'appui de cette thèse :

1° L'addition d'une amine chlorée **au milieu encore bleu** (riche en dianion) conduit à une alcoylation β : le composé **VI c**,

$$R = —CH_2—CH_2—N(CH_3)_2,$$

se forme ainsi à raison de 10 %. A ce stade la transformation du dianion en énolate est déjà commencée, mais l'amine chlorée est trop peu réactive pour attaquer ce dernier. Si, en revanche, on choisit un halogénure très réactif comme l'iodure de méthyle, celui-ci attaque aussi bien le dianion coloré **VII b** que l'énolate incolore **VII c** et le produit de réaction renferme un mélange de dérivés β et α-alcoylés.

2° L'addition d'une amine chlorée ou même de bromure de propyle **au milieu décoloré** n'entraîne aucune alcoylation. Cet échec peut s'expliquer par la faible réactivité de l'énolate **VII c** seul présent dans le milieu. Si, en effet, on met en œuvre à ce stade un halogénure très réactif, on observera une réduction accompagnée d'alcoylation en position α largement dominante. Avec la chalcone et la méthyl-4 chalcone traitées par le lithium et l'iodure de méthyle, on forme sensiblement 80 % de dérivé méthylé en α et 20 % d'un mélange d'isomère β et de chalcone réduite. Avec la méthyl-4′ chalcone et la diméthyl-4,4′ chalcone, la méthylation se fait exclusivement en α (analyse par C. P. V., colonne D. E. G. S.).

On peut donc admettre que le dianion formé par action du métal alcalin sur une chalcone est stable dans le cas du potassium, et responsable de la β-alcoylation. En revanche avec le lithium, ce dianion, peu stable, est protoné par le solvant ammoniac (ou plutôt par le complexe lithium-ammoniac) ; l'énolate relativement peu réactif qui prend naissance explique les alcoylations en α sous l'influence de réactifs énergiques (ICH_3, IC_4H_9).

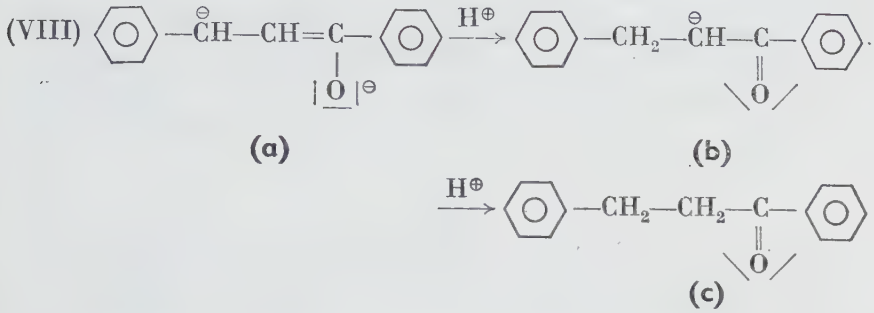
B. — Réduction-protonation-alcoylation des chalcones en présence de potassium.

Si les conclusions précédentes sont justes, il doit être possible de réaliser des attaques portant en β puis en α du carbonyle des chalcones. Selon que ces attaques seront réalisées par des donneurs de protons ou par des agents alcoylants, on peut imaginer quatre possibilités :

1) Fixation d'un proton en β puis d'un autre en α.

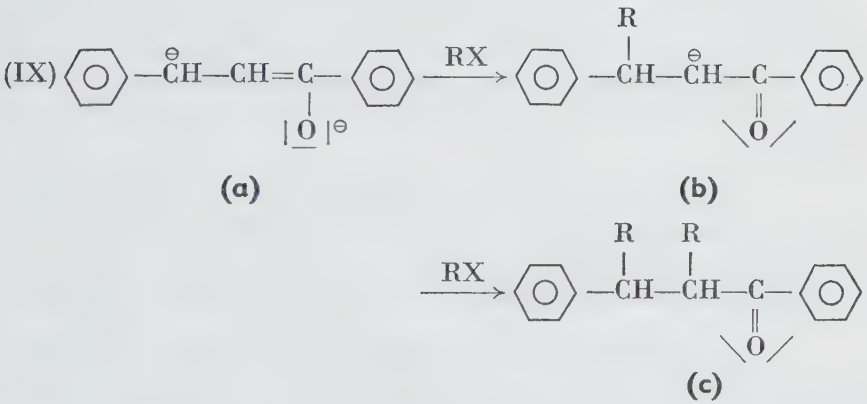
On obtient alors une réduction de la chalcone selon la méthode appliquée par plusieurs auteurs (1, 2, 3) à des cétones α-éthyléniques de divers

types. Cette réduction procède par protonations successives du sites β (spontanée en présence de lithium) puis du carbone en α du carbonyle (ce deuxième stade nécessite l'intervention d'un donneur de proton).



Ce type de réaction permet de préparer le dérivé saturé de la chalcone avec un bon rendement (8).

2) Fixation d'un reste alcoyle en β puis d'un second en α.



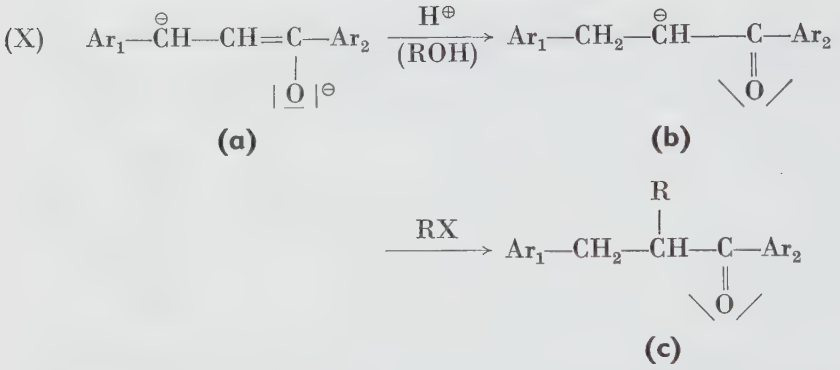
Hauser (8) a préparé par cette méthode le dérivé dibenzylé de la chalcone (R = —CH_2—C_6H_5). Ces deux temps de cette réaction sont bien distincts puisque l'on peut s'arrêter au stade **IX b** et isoler le dérivé monoalcoylé en β.

3) Fixation d'un reste alcoyle en β puis d'un proton en α.

C'est la réaction que nous avons développée au chapitre précédent. On s'arrête au stade **IX b** et l'on protone cet énolate au moment de l'hydrolyse finale.

4) Fixation d'un proton en β suivi d'un reste alcoyle en α.

C'est la réduction α-alcoylante



Nous avons indiqué plus haut comment le dianion formé par le lithium subit dans l'ammoniac une protonation spontanée qui engendre l'énolate lithien **VII c** susceptible d'alcoylation par ICH_3 en position α.

Partant du dianion potassique **X a,** stable, dans l'ammoniac liquide, nous avons provoqué, à l'aide d'un alcool, sa protonation en β obtenant ainsi l'énolate potassique **X b** susceptible lui aussi d'être alcoylé en α et plus réactif que l'énolate lithien correspondant. Cette réaction a été étudiée dans le cas de la chalcone sur trois halogénures de réactivités différentes.

a) Alcoylation par $Br—C_3H_7$: Le composé formé avec un rendement de 72 % est constitué par le dérivé attendu (**X c ;** $R = —C_3H_7$) souillé malheureusement par de petites quantités de cétone réduite non alcoylée (**X c ;** R = H) et de l'isomère β-alcoylé.

b) Alcoylation par $Cl—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$: Le rendement est faible (10 %), mais le produit isolé est pur ; il s'agit bien du dérivé α-alcoylé [**X c ;** $R = —CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$].

c) Alcoylation par $Br—CH_2—C_6H_5$: Dans le cas de la chalcone et de ses homologues paraméthylés, la réaction s'effectue avec de bons rendements (58 à 68 %) et les composés formés, faciles à purifier ont la structure attendue (**X c ;** $R = —CH_2—C_6H_5$).

En résumé, l'intérêt préparatif de cette réaction se trouve limité, comme dans le cas de l'alcoylation directe de la benzylacétophénone, par la difficulté de séparer, dans certains cas, la cétone saturée **(VIII c)** du dérivé alcoylé **(X c)** et par la faible réactivité de certains halogénures (amines chlorées). En revanche, le bromure de benzyle réagit aisément

et conduit à des produits faciles à purifier ; la méthode présente alors un intérêt pratique.

De plus, dans tous les cas, l'évolution majeure de la réaction passe par la protonation en β suivie d'alcoylation en α et réalise une séquence identique à celle de la réduction α-alcoylation des chalcones en présence de lithium. La différence principale réside dans le caractère spontané de la protonation du dérivé lithien, alors qu'elle doit être provoquée dans le cas du dérivé potassique.

* * *

Qu'il s'agisse de lithium ou de potassium, la réaction du métal dissous dans l'ammoniac commence toujours par former un dianion coloré. L'alcoylation de ce dianion pourra évoluer par cinq voies différentes résumées dans le schéma **XI** (p. 45) :

(1) Le sel dipotassique **a** est stable dans l'ammoniac liquide ; il ne sera pas protoné par ce solvant mais réagira facilement par son carbone β : Réduction β-alcoylante.

(2) Il pourra même, si l'agent alcoylant est très actif, subir une double alcoylation en β puis en α : Réduction α, β-dialcoylante.

(3) La combinaison dilithique **b** n'a, dans l'ammoniac liquide, qu'une durée de vie réduite : elle se protone spontanément pour donner naissance à un énolate de lithium **c.**

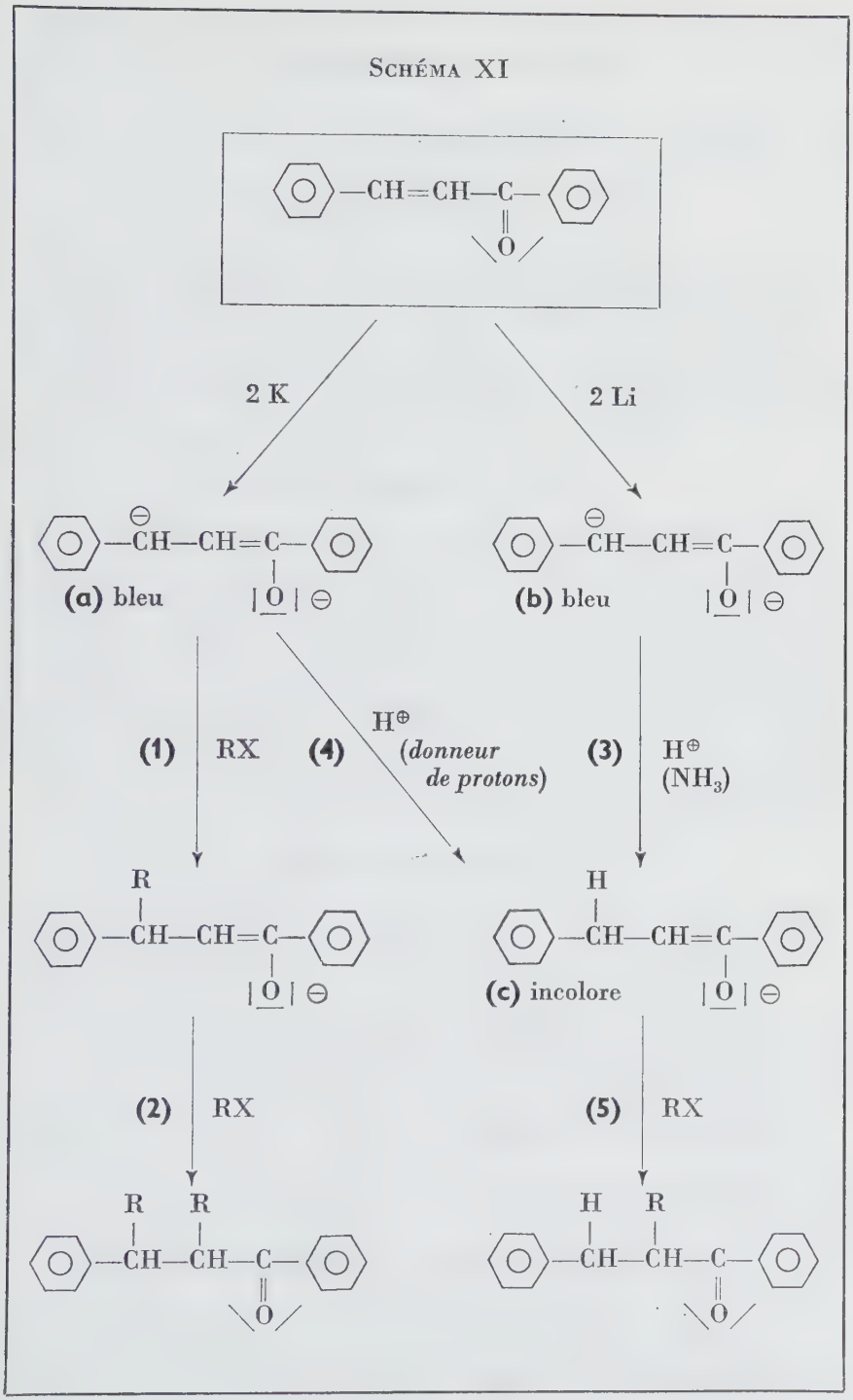
(4) L'énolate **c** pourra également prendre naissance par protonation provoquée du sel dipotassique.

(5) Cet énolate n'est pas d'une grande réactivité ; il pourra néanmoins se combiner avec les agents alcoylants les plus réactifs pour former les composés α-alcoylés selon deux voies :

3-5 Réduction, protonation spontanée, α-alcoylation.

4-5 Réduction, protonation provoquée, α-alcoylation.

Schéma XI


2 K
2 Li
(a) bleu
(b) bleu
(1) RX
(4) H⊕ (donneur de protons)
(3) H⊕ (NH3)
(c) incolore
(2) RX
(5) RX

PARTIE EXPÉRIMENTALE

I. — Alcoylation de la benzylacétophénone.

A. — Matière première

Benzylacétophénone ($C_6H_5—CH_2—CH_2—CO—C_6H_5$).

Préparée par réduction de la chalcone par le potassium dans l'ammoniac liquide selon (8). L'hydrolyse par le chlorure d'ammonium doit être menée très lentement pour éviter la formation de produits de duplication. F = 72° (éthanol à 95°). [(8) indique 72-73°].

B. — Mode opératoire général

A 0,11 mole d'amidure de sodium préparé selon (36) dans 100 cm^3 d'ammoniac liquide, on ajoute 0,10 mole de diphényl-1,3 propanone-1 en solution dans de l'éther anhydre. On laisse la métallation s'effectuer pendant une heure puis on ajoute 0,25 mole d'halogénure en solution dans 100 cm^3 de toluène (dans le cas du bromure de benzyle, on utilise seulement 0,11 mole pour éviter la formation parasite de stilbène). On évapore alors l'ammoniac et on porte au reflux du toluène pendant 4 heures. Après refroidissement, on hydrolyse par addition d'eau glacée, extrait à l'éther et fractionne les extraits éthérés.

C. — Composé préparé

Seul le dérivé benzylé a pu être préparé avec une pureté suffisante :

Benzyl-2 diphényl-1,3 propanone-1 $\left[\begin{array}{l} \qquad\qquad CH_2—C_6H_5 \\ C_6H_5—CH_2—CH—CO—C_6H_5 \end{array}\right]$

Rdt = 65 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1}$ = 175-185° ;
F = 76° (méthanol).
[(39) indique F = 78°].

II. — Benzylation des acylophénones R—CH_2—CO—Ar.

A. — Matières premières

Les cétones, de formule générale R—CH_2—CO—Ar ont été préparées par condensation d'un excès de magnésien sur un nitrile selon (40). Après acidification par l'acide sulfurique 6 N, on porte le mélange

réactionnel à reflux pendant 30 mn pour compléter l'hydrolyse de la cétimine. Dans le cas de l'amine chlorée, on remplace l'éther par du T. H. F.

Méthyl-5 phényl-1 hexanone-1

[R = $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)_2$; Ar = $-C_6H_5$]

Rdt = 81 % ; liquide incolore ; Eb_{13} = 130-131° ;
n_D^{19} = 1,507 0.
[(41) indique Eb_{18} = 145-148° ; n_D^{26} = 1,506 7].

Méthyl-5 p-tolyl-1 hexanone-1

[R = $-CH_2-CH_2-CH(CH_3)_2$; Ar = $p-C_6H_4-CH_3$]

Rdt = 68 % ; cristaux blancs ; Eb_{13} = 145-147° ;
F = 47° (heptane).

Analyse $C_{14}H_{20}O$	: calc. % :	C	82,30	H	9,87	
	tr. :		82,21		9,78	

Diméthylamino-4 phényl-1 butanone-1

[R = $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$; Ar = $-C_6H_5$]

Rdt = 92 % ; liquide incolore ; n_D^{23} = 1,518 9 ; Eb_{13} = 138-140°.
[(9) indique Eb_{13} = 145°].

Diméthylamino-4 p-tolyl-1 butanone-1

[R = $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$; Ar = $p-C_6H_4-CH_3$]

Rdt = 71 % ; cristaux blancs ; Eb_{13} = 155-156° ;
F = 45° (heptane).
P. M. : calc. : 205,5 ; tr. : 204,9.

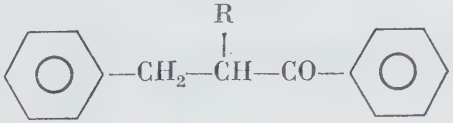
Analyse $C_{13}H_{19}NO$: calc. % :	C	76,05	H	9,33	N	6,83
tr. :		76,28		9,24		6,93

B. — Mode opératoire général

La technique utilisée est la même que dans la méthode du 1° (0,11 mole d'amidure de sodium et d'halogénure pour 0,10 mole de cétone).

C. — Description des composés préparés

1. — Dérivés de la chalcone.

TYPE : 

Diméthylamino-4 benzyl-2 phényl-1 butanone-1

[R = $—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$]

Rdt = 78 % ; liquide incolore ; $Eb_{0,1}$ = 148-152° ; n_D^{24} = 1,553 8.
P. M. : calc. : 281,5 % tr. 282,1.
Analyse $C_{19}H_{23}NO$: calc. % : C 81,10 H 8,24 N 4,98
tr. : 81,30 8,27 5,16.

Benzyl-2 phényl-1 propanone-1 [R = $—CH_3$]

Rdt = 74 % ; liquide incolore ; $Eb_{0,1}$ = 128-130° ; n_D^{19} = 1,570 5.
[(42) indique Eb_{15} = 187-188°].

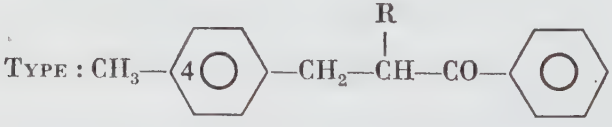
Benzyl-2 phényl-1 pentanone-1 [R = $—C_3H_7$]

Rdt = 76 % ; liquide incolore ; $Eb_{0,1}$ = 145-148° ; n_D^{23} = 1,553 8.
Analyse $C_{18}H_{20}O$: calc. % : C 85,67 H 7,99
tr. : 85,82 7,83

Benzyl-2 méthyl-5 phényl-1 hexanone-1 [R = $—CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$]

Rdt = 75 % ; liquide incolore ; $Eb_{0,05}$ = 151-152° ;
n_D^{20} = 1,547 1.
Analyse $C_{20}H_{24}O$: calc. % : C 85,67 H 8,63
tr. : 86,01 8,75

2. — Dérivés de la méthyl-4 chalcone.



Diméthylamino-4 (p-méthylbenzyl)-2 phényl-1 butanone-1

[R = $—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$]

Rdt = 73 % ; liquide incolore ; $Eb_{0,05}$ = 147-148° ;
n_D^{20} = 1,551 0.
P. M. : calc. : 295,5 ; tr. : 295,8.
Analyse $C_{20}H_{25}NO$: calc. % : C 81,31 H 8,53 N 4,74
tr. : 81,49 8,52 4,82.

Méthyl-2 phényl-1 p-tolyl-3 propanone-1 [R = $—CH_3$]

Rdt = 71 % ; liquide incolore ; $Eb_{0,05}$ = 133-134° ;
n_D^{19} = 1,564 9.
Analyse $C_{17}H_{18}O$: calc. % : C 85,68 H 7,61
tr. : 85,49 7,66

Méthyl-5 (p-méthylbenzyl)-2 phényl-1 hexanone-1

[R = —CH_2—CH_2—$CH(CH_3)_2$]

Rdt = 74 % ; liquide incolore, $Eb_{0,05}$ = 157-158° ;
n_D^{20} = 1,542 9.

Analyse $C_{21}H_{26}O$: calc. % : C 85,66 H 8,90
tr. : 85,66 8,97

3. — Dérivés de la diméthyl-4,4' chalcone.

TYPE : CH_3—(4)—CH_2—CH(R)—CO—(4')—CH_3

Diméthylamino-4 (p-méthylbenzyl)-2 p-tolyl-1 butanone-1

[R = —CH_2—CH_2—$N(CH_3)_2$]

Rdt = 74 % ; liquide incolore ; $Eb_{0,05}$ = 155-157° ;
n_D^{20} = 1,550 1.
P. M. : calc. 309,5 ; tr. : 310,2.
Analyse $C_{21}H_{27}NO$: calc. % : C 81,51 H 8,80 N 4,52
tr. : 81,25 9,05 4,42.

Méthyl-2 bis(p-tolyl)-1,3 propanone-1 [R = —CH_3]

Rdt = 73 % ; liquide incolore ; $Eb_{0,05}$ = 140-142° ;
n_D^{19} = 1,563 5.
Analyse $C_{18}H_{20}O$: calc. % : C 85,67 H 7,99
tr. : 85,48 7,92

Méthyl-5 (p-méthylbenzyl)-2 p-tolyl-1 hexanone-1

[R = —CH_2—CH_2—$CH(CH_3)_2$]

Rdt = 68 % ; liquide incolore ; $Eb_{0,05}$ = 165-166° ;
n_D^{20} = 1,542 9.
Analyse $C_{22}H_{28}O$: calc. % : C 85,66 H 9,15
tr. : 85,98 9,24

4. — Dérivés de la méthyl-4' chalcone :

TYPE : (C)—CH_2—CH(R)—CO—(4')—CH_3

Diméthylamino-4 benzyl-2 p-tolyl-1 butanone-1

[R = —CH_2—CH_2—$N(CH_3)_2$]

Rdt = 71 % ; liquide incolore ; $Eb_{0,05}$ = 148-150° ;
n_D^{20} = 1,554 6.
P. M. : calc. : 295,5 ; tr. : 295,1.
Analyse $C_{20}H_{25}NO$: calc. % : C 81,31 H 8,53 N 4,74
tr. : 81,52 8,47 4,83

Méthyl-2 phényl-3 p-tolyl-1 propanone-1 [R = —CH_3]

Rdt = 79 % ; liquide incolore ; $Eb_{0,05}$ = 136-138° ;
n_D^{19} = 1,569 0.
[(43) ne donne pas de constantes].

Benzyl-2 méthyl-5 p-tolyl-1 hexanone-1

[R = —CH_2—CH_2—$CH(CH_3)_2$]

Rdt = 82 % ; liquide incolore ; $Eb_{0,05}$ = 162-164° ;
n_D^{20} = 1,546 5.
Analyse $C_{21}H_{26}O$: calc. % : C 85,66 H 8,90
tr. : 85,53 8,98

III. — Réduction alcoylante des chalcones en présence de lithium.

A. — Mode opératoire général

A 0,20 at.-g de lithium en solution dans 150 cm³ d'ammoniac liquide et 150 cm³ d'éther anhydre, on ajoute 0,10 mole de cétone à l'état pulvérulent. La solution garde une teinte bleue. Après 30 mn de réaction, on ajoute 150 cm³ de toluène anhydre, ce qui provoque dans tous les cas une décoloration complète du mélange réactionnel, et on évapore l'ammoniac. Après quoi, on introduit 0,25 mole d'iodure de méthyle dilué dans du toluène à température ordinaire, et on porte à reflux pendant 5 h ; le mélange réactionnel est alors traité comme dans la méthode du 1°.

B. — Description des composés préparés

$$\text{TYPE : } Ar_1—CH_2—\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}—CO—Ar_2$$

seuls les deux composés suivants ont pu être préparés à l'état pur :

Méthyl-2 bis(p-tolyl)-1,3 propanone-1 [$Ar_1 = Ar_2 = p—C_6H_4—CH_3$]

Rdt = 57 % ; liquide incolore ; $Eb_{0,2} = 150\text{-}154°$; $n_D^{19} = 1,563\ 9$.

Méthyl-2 phényl-3 p-tolyl-1 propanone-1

[$Ar_1 = —C_6H_5$; $Ar_2 = p—C_6H_4—CH_3$]

Rdt = 69 % ; liquide incolore ; $Eb_{0,2} = 142\text{-}146°$; $n_D^{19} = 1,569\ 2$.
[(43) ne donne pas de constantes].

IV. — Réduction-protonation-alcoylation des chalcones en présence de potassium.

A. — Mode opératoire

A 0,10 mole de cétone métallée par 0,20 at.-g de potassium dans 250 cm³ d'ammoniac liquide et 100 cm³ d'éther anhydre, on ajoute très lentement 0,11 mole de *t*-butanol dilué dans 100 cm³ de toluène anhydre. Le mélange réactionnel, initialement bleu foncé, devient jaune orangé à la fin de cette addition. L'ammoniac est alors évaporé et l'halogénure, dilué dans 50 cm³ de toluène, est ajouté à la température ordinaire. On porte ensuite au reflux du toluène pour une durée de 2 à 4 heures. Le mélange réactionnel est alors traité comme dans la méthode du 1°.

B. — Description des composés préparés

$$\text{TYPE : } Ar_1—CH_2—\underset{\displaystyle CH_2—C_6H_5}{\underset{|}{CH}}—CO—Ar_2$$

Benzyl-2 diphényl-1,3 propanone-1 [$Ar_1 = Ar_2 = —C_6H_5$]

Rdt = 58 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1} = 185\text{-}188°$;
F = 76° (méthanol).
[(39) indique F = 78°]

Benzyl-2 phényl-1 p-tolyl-3 propanone-1

[$Ar_1 = p—C_6H_4—CH_3$; $Ar_2 = —C_6H_5$]

Rdt = 62 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,1} = 190\text{-}193°$;
F = 51° (méthanol).

Analyse $C_{23}H_{22}O$	: calc. % :	C	87,86	H 7,05
	tr. :		88,10	7,22

Benzyl-2 bis(p-tolyl)-1,3 propanone-1 [$Ar_1 = Ar_2 = p—C_6H_4—CH_3$]

Rdt = 59 % ; huile visqueuse légèrement jaune ;
$Eb_{0,1}$ = 200-202° ; n_D^{21} = 1,587 4.

Analyse $C_{24}H_{24}O$	: calc. % :	C	87,76	H 7,36
	tr. :		87,65	7,47

Benzyl-2 phényl-3 p-tolyl-1 propanone-1

[$Ar_1 = —C_6H_5$; $Ar_2 = p—C_6H_4—CH_3$]

Rdt = 68 % ; cristaux blancs ; $Eb_{0,05}$ = 185-187° ;
F = 72° (méthanol).

Analyse $C_{23}H_{22}O$	: calc. % :	C	87,86	H 7,05
	tr. :		88,11	7,30.

CHAPITRE III

ACTION DES ORGANOMAGNÉSIENS SUR LES PRODUITS DE RÉDUCTION ALCOYLANTE DES CHALCONES

Les deux groupes de cétones isomères **I a** et **I b**, issues de la réduction alcoylante des chalcones, et décrites dans les deux chapitres précédents, ne présentent pas de particularités remarquables en ce qui concerne leurs caractères physiques et notamment leurs spectres I. R. ou RMN.

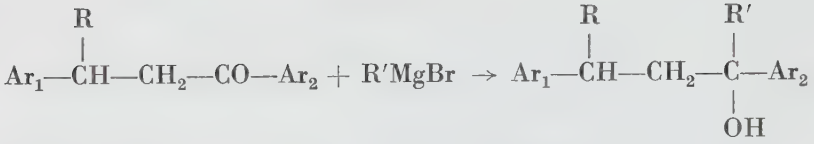
(I) $Ar_1—CH_2—\underset{\alpha}{\underset{|}{CH}}(R)—CO—Ar_2$ **(a)** $\qquad$ $Ar_1—\underset{\beta}{\underset{|}{CH}}(R)—CH_2—CO—Ar_2$ **(b)**

Pour éprouver la réactivité comparée de leur carbonyle, nous avons opposé des représentants de ces deux groupes à quelques organomagnésiens. L'étude a porté sur des dérivés de la chalcone et des trois méthylchalcones étudiées dans les précédents chapitres. Les résultats sont différents selon que R est une chaîne purement carbonée ou une chaîne aminoalcoylée. Les deux cas vont être successivement étudiés.

I. — Cas des cétones non aminées

— Dans la série des cétones **I b**, notre étude a porté sur la condensation des termes dont R = propyle et isoamyle avec trois organomagnésiens R'MgBr (R' = éthyle, propyle, phényle). Les réactions se déroulent régulièrement et conduisent avec de bons rendements (60 à 80 %) aux composés attendus. Nous avons étudié plus particulièrement les cas où R est un reste isoamyle [$—CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$], ce groupement présentant un encombrement qui rappelle celui d'un groupement diméthylaminoéthyle [$—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2$]. En outre, nous avons, le plus souvent, choisi comme réactif de Grignard le bromure d'éthylmagnésium qui fournit les meilleurs rendements (tableau **I**).

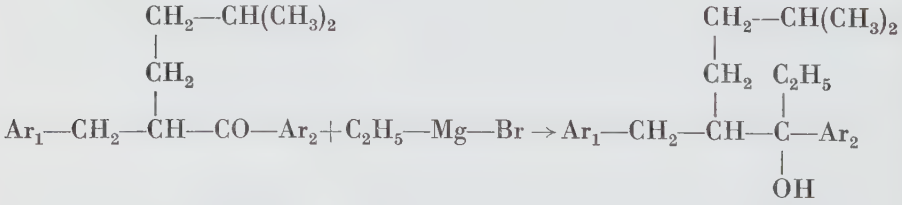
Tableau I



Ar_1	Ar_2	R	R′	Rdt
$-C_6H_5$	$-C_6H_5$	$n-C_3H_7$	$-C_2H_5$	82 %
»	»	»	$-C_3H_7$	74 %
»	»	»	$-C_6H_5$	69 %
»	»	$iso-C_5H_{11}$	$-C_2H_5$	78 %
»	»	»	$-C_3H_7$	73 %
»	»	»	$-C_6H_5$	59 %
$p-C_6H_4-CH_3$	$-C_6H_5$	»	$-C_2H_5$	72 %
$p-C_6H_4-CH_3$	$p-C_6H_4-CH_3$	»	»	77 %
$-C_6H_5$	$p-C_6H_4-CH_3$	»	»	84 %

— Dans la série des cétones **I a,** nous avons constaté, au cours de quelques essais [R = isoamyle ; R′ = éthyle] que la condensation s'effectuait avec d'excellents rendements (tableau **II**).

Tableau II

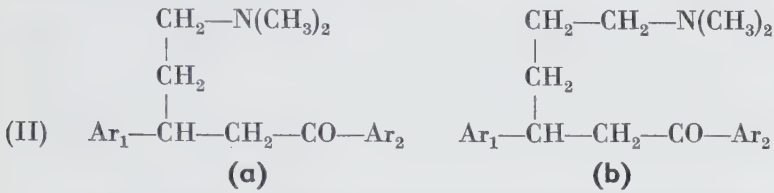


Ar_1	Ar_2	Rdt
$-C_6H_5$	$-C_6H_5$	81 %
$p-C_6H_4-CH_3$	$-C_6H_5$	76 %
$p-C_6H_4-CH_3$	$p-C_6H_4-CH_3$	78 %
$-C_6H_5$	$p-C_6H_4-CH_3$	85 %

II. — Cas des cétones aminées

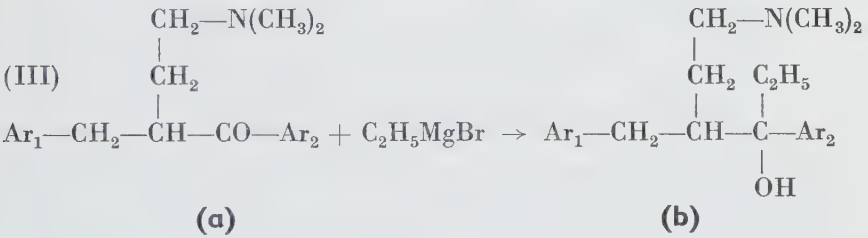
La présence d'un azote basique dans la chaîne R contrarie dans certains cas la condensation des organomagnésiens.

— Des résultats négatifs ont été observés dans les réactions opposant le bromure d'éthylmagnésium et les cétones **II a** et **II b** qui sont respectivement des δ et ε-aminocétones. A la fin de la réaction, on retrouve intégralement la cétone de départ :



(II) $Ar_1—CH(CH_2—CH_2—N(CH_3)_2)—CH_2—CO—Ar_2$ (a) ; $Ar_1—CH(CH_2—CH_2—CH_2—N(CH_3)_2)—CH_2—CO—Ar_2$ (b)

— En revanche, les cétones **III a**, dont les deux groupements fonctionnels sont séparés par une chaîne carbonée plus courte, réagissent normalement en formant les alcools tertiaires attendus **III b** avec de bons rendements (Tableau **III**) :



(III) $Ar_1—CH_2—CH(CH_2—CH_2—N(CH_3)_2)—CO—Ar_2 + C_2H_5MgBr \rightarrow Ar_1—CH_2—CH(CH_2—CH_2—N(CH_3)_2)—C(C_2H_5)(OH)—Ar_2$

(a) (b)

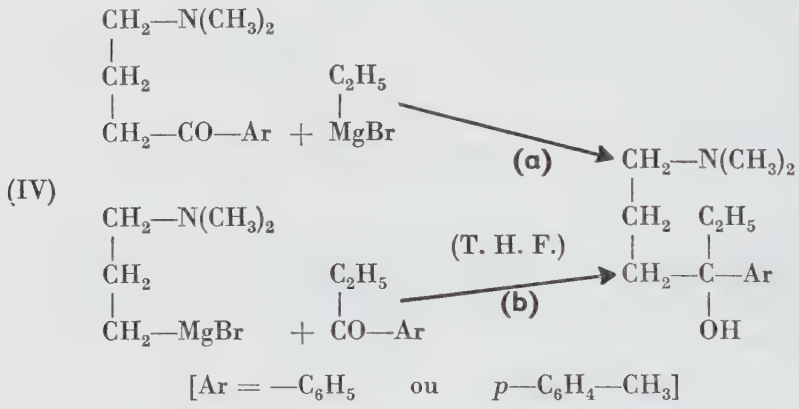
Tableau III

Ar_1	Ar_2	Rdt
$—C_6H_5$	$—C_6H_5$	71 %
$p—C_6H_4—CH_3$	$—C_6H_5$	79 %
$p—C_6H_4—CH_3$	$p—C_6H_4—CH_3$	74 %
$—C_6H_5$	$p—C_6H_4—CH_3$	68 %

Le déroulement régulier de cette réaction est prouvé par l'étude des composés **III b** dont les analyses élémentaires sont en accord avec la

formule proposée. Les spectres I. R. montrent, de plus, la disparition du carbonyle ; enfin, l'OH, chélaté à l'azote, et peu visible sur les spectres I. R. et RMN de la base, apparaît nettement sur les spectres du chlorhydrate correspondant.

Le comportement normal des cétones **III a** a été en outre confirmé par un recoupement synthétique portant sur deux γ-aminocétones de structure analogue : celles-ci ont réagi selon **IV a** pour former un alcool tertiaire qui peut également être obtenu selon **IV b.**



[Ar = —C_6H_5 ou *p*—C_6H_4—CH_3]

III. — Interprétation des résultats

Les échecs observés dans le cas des cétones aminées en δ ou ε, peuvent s'interpréter en fonction de l'encombrement stérique ou de la formation d'une liaison intramoléculaire qui modifierait la réactivité du carbonyle.

La première hypothèse prise isolément paraît peu vraisemblable au moins dans le cas des δ-aminocétones de type **II a** puisque nous avons vérifié que, pour une chaîne isoamyle,

[**I b** ; R = —CH_2—CH_2—$CH(CH_3)_2$]

la condensation magnésienne est normale, bien que l'encombrement stérique diffère peu de celui d'une chaîne diméthylaminoéthyle.

Il paraît plus vraisemblable de faire appel à une liaison interne mettant en jeu le doublet de l'azote et le carbone fonctionnel cétonique, et gênant ainsi l'approche du réactif. La différence de comportement entre les aminocétones **II a** et **II b,** d'une part, et **III a,** d'autre part, peut être attribuée à la facilité d'établissement de cette liaison : l'examen des modèles moléculaires (modèles Dreiding) montre en effet que pour **II a** et **II b,** l'azote peut se placer sensiblement dans l'axe du carbonyle, ce qui est plus difficile pour **III a.**

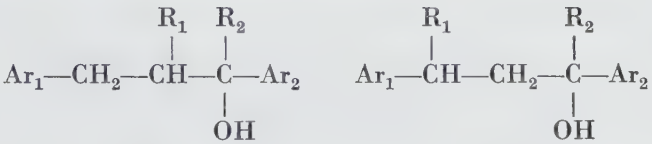
PARTIE EXPÉRIMENTALE

A. — Mode opératoire

A un organomagnésien préparé selon la technique classique à partir de 0,25 at.-g de magnésium et 0,25 mole d'halogénure (en solvant T. H. F. dans le cas des cétones aminées ; et au sein de l'éther dans les autres cas), on ajoute 0,10 mole de cétone. Le mélange est porté à reflux pendant 4 heures puis traité par une solution de chlorure d'ammonium et extrait à l'éther. Les extraits éthérés sont séchés, évaporés et fractionnés.

B. — Description des composés préparés

1. — Alcools dérivés des cétones non aminées.



(a) (b)

Type 1-a :

Benzyl-4 méthyl-7 phényl-3 octanol-3

[$Ar_1 = Ar_2 = —C_6H_5$; $R_1 = —CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$; $R_2 = —C_2H_5$]

Rdt = 81 % ; huile incolore ; $Eb_{0,05} = 153\text{-}155°$;
$n_D^{20} = 1,538\ 8$.
Analyse $C_{22}H_{30}O$: calc. % : C 85,11 H 9,74
tr. : 85,35 9,79

Méthyl-7 (p-méthylbenzyl)-4 phényl-3 octanol-3

[$Ar_1 = p—C_6H_4—CH_3$; $Ar_2 = —C_6H_5$;
$R_1 = —CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$; $R_2 = —C_2H_5$]

Rdt = 76 % ; huile incolore ; $Eb_{0,05} = 157\text{-}159°$;
$n_D^{20} = 1,534\ 8$.
Analyse $C_{23}H_{32}O$: calc. % : C 85,13 H 9,94
tr. : 85,35 10,04

Méthyl-7 (p-méthylbenzyl)-4 p-tolyl-3 octanol-3

[$Ar_1 = Ar_2 = p—C_6H_4—CH_3$; $R_1 = —CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$; $R_2 = —C_2H_5$]

Rdt = 78 % ; huile visqueuse incolore ; $Eb_{0,05} = 163\text{-}164°$; $n_D^{20} = 1,534\ 5$.

Analyse $C_{24}H_{34}O$: calc. % : C 85,15 H 10,12
tr. : 85,36 10,03.

Méthyl-7 benzyl-4 p-tolyl-3 octanol-3

[$Ar_1 = —C_6H_5$; $Ar_2 = p—C_6H_4—CH_3$; $R_1 = —CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$; $R_2 = —C_2H_5$]

Rdt = 85 % ; huile incolore ; $Eb_{0,05} = 157\text{-}158°$; $n_D^{20} = 1,537\ 1$.

Analyse $C_{23}H_{32}O$: calc. % : C 85,13 H 9,94
tr. : 85,15 9,66.

Type 1-b :

Diphényl-3,5 octanol-3

[$Ar_1 = Ar_2 = —C_6H_5$; $R_1 = —C_3H_7$; $R_2 = —C_2H_5$]

Rdt = 82 % ; huile incolore ; $Eb_{0,2} = 143\text{-}145°$; $n_D^{23} = 1,541\ 5$.

Analyse $C_{20}H_{26}O$: calc. % : C 85,05 H 9,28
tr. : 85,08 9,30.

Diphényl-4,6 nonanol-4 [$Ar_1 = Ar_2 = —C_6H_5$; $R_1 = R_2 = —C_3H_7$]

Rdt = 74 % ; huile incolore ; $Eb_{0,2} = 144\text{-}146°$; $n_D^{23} = 1,539\ 1$.

Analyse $C_{21}H_{28}O$: calc. % : C 85,08 H 9,52
tr. : 84,99 9,54

Triphényl-1,1,3 hexanol-1 [$Ar_1 = Ar_2 = R_2 = —C_6H_5$; $R_1 = —C_3H_7$]

Rdt = 69 % ; huile visqueuse incolore ; $Eb_{0,1} = 172\text{-}178°$; $n_D^{23} = 1,580\ 2$.

Analyse $C_{24}H_{26}O$: calc. % : C 87,23 H 7,93
tr. : 87,20 7,98.

Méthyl-8 diphényl-3,5 nonanol-3

[$Ar_1 = Ar_2 = —C_6H_5$; $R_1 = —CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$; $R_2 = —C_2H_5$]

Rdt = 78 % ; huile incolore ; $Eb_{0,2} = 146\text{-}148°$; $n_D^{20} = 1,534\ 1$.

Analyse $C_{22}H_{30}O$: calc. % : C 85,11 H 9,74
tr. : 85,20 9,55.

Méthyl-9 diphényl-4,6 décanol-4

[$Ar_1 = Ar_2 = —C_6H_5$; $R_1 = —CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$; $R_2 = —C_3H_7$]

Rdt = 73 % ; huile incolore ; $Eb_{0,2}$ = 148-152° ; n_D^{20} = 1,532 4.
Analyse $C_{23}H_{32}O$: calc. % : C 85,13 H 9,94
tr. : 85,08 9,85.

Méthyl-6 triphényl-1,1,3 heptanol-1

[$Ar_1 = Ar_2 = R_2 = —C_6H_5$; $R_1 = —CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$]

Rdt = 59 % ; huile visqueuse incolore ; $Eb_{0,2}$ = 182-188° ; n_D^{20} = 1,567 8.
Analyse $C_{26}H_{30}O$: calc. % : C 87,10 H 8,43
tr. : 86,92 8,22.

Méthyl-8 phényl-3 p-tolyl-5 nonanol-3

[$Ar_1 = p—C_6H_4—CH_3$; $Ar_2 = —C_6H_5$;

$R_1 = —CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$; $R_2 = —C_3H_7$]
Rdt = 72 % ; huile incolore ; $Eb_{0,10}$ = 148-150° ; n_D^{19} = 1,530 6.
Analyse $C_{23}H_{32}O$: calc. % : C 85,13 H 9,94
tr. : 85,04 10,05.

Méthyl-8 bis(p-tolyl)-3,5 nonanol-3

[$Ar_1 = Ar_2 = p—C_6H_4—CH_3$; $R_1 = —CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$;

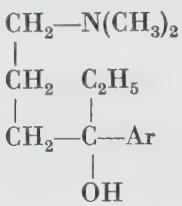
$R_2 = —C_3H_7$]
Rdt = 77 % ; huile visqueuse incolore ; $Eb_{0,10}$ = 162-163° ; n_D^{19} = 1,530 5.
Analyse $C_{24}H_{34}O$: calc. % : C 85,15 H 10,12
tr. : 85,02 9,92.

Méthyl-8 phényl-5 p-tolyl-3 nonanol-3

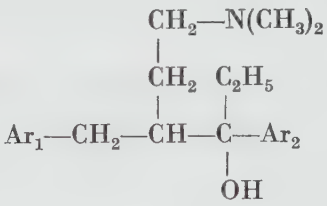
[$Ar_1 = —C_6H_5$; $Ar_2 = p—C_6H_4—CH_3$;

$R_1 = —CH_2—CH_2—CH(CH_3)_2$; $R_2 = —C_3H_7$]
Rdt = 84 % ; huile incolore ; $Eb_{0,10}$ = 154° ; n_D^{19} = 1,531 4.
Analyse $C_{23}H_{32}O$: calc. % : C 85,13 H 9,94
tr. : 85,37 10,01.

2. — Alcools dérivés des cétones aminées.



(a)



(b)

Type 2-a :

Diméthylamino-6 phényl-3 hexanol-3 [Ar = —C_6H_5]

Rdt = 71 % (voie **a** du schéma **IV** p. 56) ; cristaux blancs ;
Eb_{10} = 143-144° ; F = 51° (éther de pétrole).
P. M. : calc. 221,5 ; tr. : 222,8.
Analyse $C_{14}H_{23}NO$: calc. % : C 75,97 H 10,47 N 6,33
tr. : 76,32 10,55 6,37.
Rdt = 77 % (voie **b** du schéma **IV**) ; mêmes caractéristiques.

Diméthylamino-6 p-tolyl-3 hexanol-3 [Ar = *p*—C_6H_4—CH_3]

Rdt = 66 % (voie **a** du schéma **IV**) ; cristaux blancs ;
Eb_{10} = 151-152° ; F = 44° (Thiele ; éther de pétrole).
P. M. : calc. : 235,5 ; tr. : 236,4.
Analyse $C_{15}H_{25}NO$: calc. % : C 76,54 H 10,71 N 5,95
tr. : 76,67 10,76 6,01.
Rdt = 79 % (voie **b** du schéma **IV**) ; mêmes caractéristiques.

Type 2-b :

Diméthylamino-6 benzyl-4 phényl-3 hexanol-3 [Ar_1 = Ar_2 = —C_6H_5]

Rdt = 71 % ; huile visqueuse incolore ; $Eb_{0,05}$ = 156-160° ;
n_D^{19} = 1,547 1.
P. M. : calc. : 311,5 ; tr. : 313,8.
Analyse $C_{21}H_{29}NO$: calc. % : C 80,98 H 9,38 N 4,50
tr. : 81,25 9,05 4,42.

Diméthylamino-6 (p-méthylbenzyl)-4 phényl-3 hexanol-3

[Ar_1 = *p*—C_6H_4—CH_3 ; Ar_2 = —C_6H_5]

Rdt = 79 % ; huile visqueuse incolore ; $Eb_{0,05}$ = 164-168° ;
n_D^{19} = 1,541 8.

P. M. : calc. : 325,5 ; tr. : 324,2.

Analyse $C_{22}H_{31}NO$: calc. % : C 81,18 H 9,60 N 4,30
tr. : 81,02 9,56 4,25.

Diméthylamino-6 (p-méthylbenzyl)-4 p-tolyl-3 hexanol-3

[$Ar_1 = Ar_2 = p—C_6H_4—CH_3$]

Rdt = 74 % ; huile très visqueuse incolore ; $Eb_{0,05}$ = 170-174° ; n_D^{19} = 1,541 0.

P. M. : calc. : 339,5 ; tr. : 339,9.

Analyse $C_{23}H_{33}NO$: calc. % : C 81,36 H 9,80 N 4,13
tr. : 81,64 10,10 4,10.

Diméthylamino-6 benzyl-4 p-tolyl-3 hexanol-3

[$Ar_1 = —C_6H_5$; $Ar_2 = p—C_6H_4—CH_3$]

Rdt = 68 % ; huile visqueuse incolore ; $Eb_{0,05}$ = 166-170° ; n_D^{19} = 1,544 6.

P. M. : calc. : 325,5 ; tr. : 324,1.

Analyse $C_{22}H_{31}NO$: calc. % : C 81,18 H 9,60 N 4,30
tr. : 81,31 9,88 4,20.

CONCLUSIONS

Ce travail, sur le plan théorique, nous permet de confirmer et d'étendre les conclusions d'HAUSER en ce qui concerne la réduction des chalcones par le potassium dans l'ammoniac liquide avec alcoylation en β. Le mécanisme proposé par cet auteur et faisant appel à un dianion est confirmé ; il permet d'établir un lien avec les travaux de STORK concernant la réduction alcoylante des cétones α-éthyléniques non aromatiques. Nous avons constaté en effet que le dianion formé par les cétones éthyléniques réagira différemment en fonction de sa stabilité dans l'ammoniac liquide : la structure de la cétone éthylénique et la nature du métal employé jouant dans ce phénomène un rôle prépondérant.

Un dianion stable (chalcone métallée par le potassium) réagira facilement par le site négatif en β du carbonyle et subira, en présence de dérivés halogénés, la β-alcoylation.

Un dianion instable sera rapidement protoné en β et ne pourra subir ensuite qu'une α-alcoylation d'ailleurs difficile.

Sur le plan préparatif, l'exploitation de ces observations nous a permis de préparer parallèlement deux séries de diphényl-1,3 propanones-1 diversement substituées, dont nous avons dans un temps final étudié le comportement comparé vis-à-vis des organomagnésiens. Plus de 80 composés nouveaux ont été ainsi préparés dont certains sont d'ores et déjà en cours d'investigation pharmacologique.

COMPOSÉS NOUVEAUX PRÉPARÉS AU COURS DE CE TRAVAIL

Diméthylamino-5 diphényl-1,3 pentanone-1
Diéthylamino-5 diphényl-1,3 pentanone-1
Pipéridino-5 diphényl-1,3 pentanone-1
Morpholino-5 diphényl-1,3 pentanone-1
Diméthylamino-6 diphényl-1,3 hexanone-1
Méthyl-6 diphényl-1,3 heptanone-1
Tétraphényl-1,3,8,10 décanedione-1,10
Diphényl-1,3 hexène-5 one-1
Diphényl-1,3 nonyne-8 one-1
Diméthylamino-5 phényl-1 *p*-tolyl-3 pentanone-1
Diéthylamino-5 phényl-1 *p*-tolyl-3 pentanone-1
Pipéridino-5 phényl-1 *p*-tolyl-3 pentanone-1
Morpholino-5 phényl-1 *p*-tolyl-3 pentanone-1
Diméthylamino-6 phényl-1 *p*-tolyl-3 hexanone-1
Phényl-1 *p*-tolyl-3 hexanone-1
Méthyl-6 phényl-1 *p*-tolyl-3 heptanone-1
Diphényl-1,4 *p*-tolyl-3 butanone-1
Diméthylamino-5 bis(*p*-tolyl)-1,3 pentanone-1
Diéthylamino-5 bis(*p*-tolyl)-1,3 pentanone-1
Pipéridino-5 bis(*p*-tolyl)-1,3 pentanone-1
Morpholino-5 bis(*p*-tolyl)-1,3 pentanone-1
Diméthylamino-6 bis(*p*-tolyl)-1,3 hexanone-1
Bis(*p*-tolyl)-1,3 hexanone-1
Méthyl-6 bis(*p*-tolyl)-1,3 heptanone-1
Phényl-4 bis(*p*-tolyl)-1,3 butanone-1
Diméthylamino-5 phényl-3 *p*-tolyl-1 pentanone-1
Diéthylamino-5 phényl-3 *p*-tolyl-1 pentanone-1
Pipéridino-5 phényl-3 *p*-tolyl-1 pentanone-1
Morpholino-5 phényl-3 *p*-tolyl-1 pentanone-1
Diméthylamino-6 phényl-3 *p*-tolyl-1 hexanone-1
Phényl-3 *p*-tolyl-1 hexanone-1
Méthyl-6 phényl-3 *p*-tolyl-1 heptanone-1

Diphényl-3,4 *p*-tolyl-1 butanone-1
Diphényl-3,8 bis(*p*-tolyl)-1,10 décanedione-1,10
Diméthylamino-5 bis(*p*-méthoxyphényl)-1,3 pentanone-1
Diéthylamino-5 bis(*p*-méthoxyphényl)-1,3 pentanone-1
Pipéridino-5 bis(*p*-méthoxyphényl)-1,3 pentanone-1
Morpholino-5 bis(*p*-méthoxyphényl)-1,3 pentanone-1
Diméthylamino-6 bis(*p*-méthoxyphényl)-1,3 hexanone-1
Bis(*p*-méthoxyphényl)-1,3 méthyl-6 heptanone-1
Diméthylamino-5 *p*-méthoxyphényl-1 phényl-3 pentanone-1
Diéthylamino-5 *p*-méthoxyphényl-1 phényl-3 pentanone-1
Pipéridino-5 *p*-méthoxyphényl-1 phényl-3 pentanone-1
Morpholino-5 *p*-méthoxyphényl-1 phényl-3 pentanone-1
Diméthylamino-6 *p*-méthoxyphényl-1 phényl-3 hexanone-1
p-Méthoxyphényl-1 phényl-3 hexanone-1
p-Méthoxyphényl-1 méthyl-6 phényl-3 heptanone-1
p-Méthoxyphényl-1 diphényl-3,4 butanone-1
Bis(*p*-méthoxyphényl)-1,10 diphényl-3,8 décanedione-1,10
Pipéridino-5 triphényl-1,3,3 pentanone-1

Méthyl-5 *p*-tolyl-1 hexanone-1
Diméthylamino-4 *p*-tolyl-1 butanone-1
Diméthylamino-4 benzyl-2 phényl-1 butanone-1
Benzyl-2 phényl-1 pentanone-1
Benzyl-2 méthyl-5 phényl-1 hexanone-1
Diméthylamino-4 (*p*-méthylbenzyl)-2 phényl-1 butanone-1
Méthyl-2 phényl-1 *p*-tolyl-3 propanone-1
Méthyl-5 (*p*-méthylbenzyl)-2 phényl-1 hexanone-1
Diméthylamino-4 (*p*-méthylbenzyl)-2 *p*-tolyl-1 butanone-1
Méthyl-2 bis(*p*-tolyl)-1,3 propanone-1
Méthyl-5 (*p*-méthylbenzyl)-2 *p*-tolyl-1 hexanone-1
Diméthylamino-4 benzyl-2 *p*-tolyl-1 butanone-1
Benzyl-2 méthyl-5 *p*-tolyl-1 hexanone-1
Benzyl-2 phényl-1 *p*-tolyl-3 propanone-1
Benzyl-2 bis(*p*-tolyl)-1,3 propanone-1
Benzyl-2 phényl-3 *p*-tolyl-1 propanone-1

Benzyl-4 méthyl-7 phényl-3 octanol-3
Méthyl-7 (*p*-méthylbenzyl)-4 phényl-3 octanol-3
Méthyl-7 (*p*-méthylbenzyl)-4 *p*-tolyl-3 octanol-3
Méthyl-7 benzyl-4 *p*-tolyl-3 octanol-3
Diphényl-3,5 octanol-3
Diphényl-4,6 nonanol-4

Triphényl-1,1,3 hexanol-1
Méthyl-8 diphényl-3,5 nonanol-3
Méthyl-9 diphényl-4,6 décanol-4
Méthyl-6 triphényl-1,1,3 heptanol-1
Méthyl-8 phényl-3 *p*-tolyl-5 nonanol-3
Méthyl-8 bis(*p*-tolyl)-3,5 nonanol-3
Méthyl-8 phényl-5 *p*-tolyl-3 nonanol-3
Diméthylamino-6 phényl-3 hexanol-3
Diméthylamino-6 *p*-tolyl-3 hexanol-3
Diméthylamino-6 benzyl-4 phényl-3 hexanol-3
Diméthylamino-6 (*p*-méthylbenzyl)-4 phényl-3 hexanol-3
Diméthylamino-6 (*p*-méthylbenzyl)-4 *p*-tolyl-3 hexanol-3
Diméthylamino-6 benzyl-4 *p*-tolyl-3 hexanol-3

BIBLIOGRAPHIE

(1) D. H. Barton et C. H. Robinson, J. chem. Soc. (1954), 3047.
(2) H. E. Zimmerman, J. amer. chem. Soc. (1956), **78,** 1168.
(3) A. J. Birch, Herchel Smith et R. E. Thornton, J. chem. Soc. (1957), 1339.
(4) M. Miocque et M. Duchon d'Engenieres, Ann. de chim. (1964), **9,** 123.
(5) C. B. Wooster, J. amer. chem. Soc. (1928), **50,** 1388.
(6) J. A. Gautier, M. Miocque, C. Fauran, M. Duchon d'Engenieres et A.-Y. Le Cloarec, Bull. Soc. chim. (1965), 3162.
(7) J. A. Gautier, M. Miocque, C. Fauran et A.-Y. Le Cloarec, Bull. Soc. chim. (1968), 2916.
(8) P. J. Hamrick et C. R. Hauser, J. amer. chem. Soc. (1959), **81,** 493.
(9) J. Sadet et P. Rumpf, C. R. Acad. Sci. (1962), **254** (II), 3105.
(10) J. A. Gautier, M. Miocque, C. Fauran et A.-Y. Le Cloarec, Bull. Soc. chim. (1969), 791.
(11) J. A. Gautier, M. Miocque, C. Fauran et A.-Y. Le Cloarec, Ann. Pharm. fr., à paraître.
(12) E. P. Kohler, Am. chem. J. (1907), **38** (2), 514.
(13) H. H. v. Ziegler, C. H. Eugster et P. Karrer, Helv. Chim. Acta (1955), **38,** 613.
(14) J. A. Gautier et F. Pellerin, Ann. Pharm. fr. (1952), **10,** 401.
(15) M. Miocque et J. A. Gautier, Bull. Soc. chim. (1958), 467.
(16) Org. synth. coll. vol. I (1964) p. 78.
(17) V. Hanzlik et Al. Bianchi, Chem. Ber. (1899), **32,** 2283.
(18) C. Weygand et A. Matthes, Liebigs Ann. (1926), **449,** 60.
(19) St. V. Kostanecki et G. Rossbach, Chem. Ber. (1896), **29,** 2246.
(20) F. J. Pond, O. P. Maxwell et G. M. Norman, J. amer. chem. Soc. (1899), **21,** 966.
(21) F. Straus, Liebigs Ann. (1910), **374,** 139.
(22) F. Stockhausen et L. Gattermann, Chem. Ber. (1892), **25,** 3536.
(23) St. V. Kostanecki et L. Podrajanski, Chem. Ber. (1896), **29,** 2248.
(24) Org. synth. coll. vol. I (1964), p. 77.
(25) Org. synth. coll. vol. I, (1964), p. 81.
(26) M. Scholtz, Chem. Ber. (1895), **28,** 1730.
(27) Org. synth. coll. vol. II (1966), p. 167.
(28) G. R. Clemo, R. Raper et A. C. Robson, J. chem. Soc. (1939), 434.
(29) R. C. Fuson, R. E. Christ et G. M. Whitman, J. amer. chem. Soc. (1936), **58,** 2450.
(30) K. Bowden, I. M. Heilbron, E. R. H. Jones et B. C. L. Weedon, J. Chem. Soc. (1946), 39.
(31) A. et C. Lespagnol ; J.-C. et M. Cazin, Bull. Soc. chim. (1964), 1507.
(32) A. H. Stuart et R. C. Tallman, J. amer. chem. Soc. (1943), **65,** 1579.
(33) G. Stork, P. Rosen et N. L. Goldman, J. amer. chem. Soc. (1961), **83,** 2965.
(34) R. E. Schaub et M. J. Weiss, Chem. and Ind. (1961), 2003.
(35) P. Angibeaud, M. Larcheveque, H. Normant et B. Tchoubar, Bull. Soc. chim. (1968), 595.
(36) Org. synth. coll. vol. III (1965), p. 44.

(37) P. Pascal, Traité de Chimie Minérale, Masson Ed. (1966), t. II (1), 35.
(38) F. Basolo et R. G. Pearson, Mechanisms of Inorg. Reactions, J. Wiley & Sons, N.-Y. (1967), p. 31.
(39) J. U. Nef, Liebigs Ann. (1899-1900), **310**, 322.
(40) E.-E. Blaise, C. R. Acad. Sci. (1901) (2), **133**, 1217.
(41) W. M. Lauer et M. A. Spielman, J. amer. chem. Soc. (1933), **55**, 4923.
(42) A. Haller, Ed. Bauer et P. Ramart, Ann. de Chim. (1924), (10e), **2**, 277.
(43) S. Miyano et Y. Sako, Chem. Pharm. bull. (1965), **13**, 1372.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 9

CHAPITRE I

RÉDUCTION β-ALCOYLANTE DES CHALCONES

EXPOSÉ THÉORIQUE 11

PARTIE EXPÉRIMENTALE 18

CHAPITRE II

RÉDUCTION α-ALCOYLANTE DES CHALCONES

EXPOSÉ THÉORIQUE 34

I. — Recherche d'une synthèse univoque des benzylacétophénones α-alcoylées 35

A. — Alcoylation directe de la benzylacétophénone 35

B. — Voie d'accès indirecte aux benzylacétophénones α-alcoylées 37

II. — Essais de réduction α-alcoylante des chalcones 38

A. — Réduction alcoylante des chalcones en présence de lithium 38

B. — Réduction-protonation-alcoylation des chalcones en présence de potassium 40

Schéma récapitulatif 45

PARTIE EXPÉRIMENTALE 46

CHAPITRE III

ACTION DES ORGANOMAGNÉSIENS SUR LES PRODUITS DE RÉDUCTION ALCOYLANTE DES CHALCONES

EXPOSÉ THÉORIQUE 53

I. — Cas des cétones non aminées 53

II. — Cas des cétones aminées 55

III. — Interprétation des résultats 56

CONCLUSIONS 63

Composés nouveaux préparés au cours de ce travail 65

Bibliographie 69

Imprimé en France. — Imprimerie JOUVE, 12, rue de Tournon, PARIS (6e)

Dépôt légal : 2e trimestre 1969

Vu et permis d'imprimer :
Paris, le 27 mai 1969
Le Doyen
P. MALANGEAU